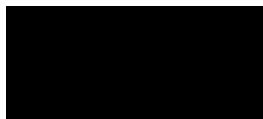




**FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu
dorosłych pacjentów z nocną napadową
hemoglobinurią (PNH)**

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, październik 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	12
2. PROBLEM DECYZYJNY	12
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	13
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	15
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	18
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	20
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	24
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	24
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	25
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	25
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	26
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	28
3.6. OCENA KOSZTÓW	43
3.7. DYSKONTOWANIE	59
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	59
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	61
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	67
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	67
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	71
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	82
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	83
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	83
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	83
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	84
7. Dyskusja	84
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	85
9. BIBLIOGRAFIA	87
10. SPIS TABEL	91
11. SPIS RYSUNKÓW	92
12. ANEKS.....	93
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	93
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	98
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	106
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	114

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BTH	ang. <i>Breakthrough Hemolysis</i> ; Przełomowa hemoliza
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
INMB	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
MAIC	ang. <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> ; Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Dokończoności Klinicznej
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PNH	ang. <i>Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria</i> ; Nocna napadowa hemoglobinuria
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), w ramach programu lekowego.

W analizie przyjęto, że wnioskowana technologia w przypadku refundacji będzie włączona do programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” opisanego w załączniku B.96. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.96.).

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, PNH), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania wnioskowanej technologii [57] oraz kryteriami włączenia, opisanymi w ramach proponowanego programu lekowego (P); wyodrębniono dwie grupy pacjentów różniące się źródłem dowodów na skuteczność wnioskowanej technologii oraz aktualnie dostępnymi schematami leczenia [37]:
 - grupę pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia z wykorzystaniem leków dostępnych w programie B.96. (pacjenci rozpoczynający I linię leczenia);
 - grupę pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 (pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan pod postacią kapsułek twardych o mocy 200 mg; 56 kapsułek w opakowaniu) w dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 200 mg dwa razy na dobę (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze:
 - pacjenci rozpoczynający leczenie I linii:
 - stosowaniem inhibitorów C5 (rawulizumabu [komparator główny] lub ekulizumabu [komparator dodatkowy]) w I linii leczenia programu B.96;
 - pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5:
 - stosowaniem pegcetakoplanu we wnioskowanym wskazaniu w dawkowaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.96 (główny komparator, jedyny refundowany we wnioskowanym wskazaniu od września 2023 roku, który z wysokim prawdopodobieństwem będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji);
 - kontynuacją stosowania inhibitorów C5 (rawulizumabu lub ekulizumabu; komparator dodatkowy uwzględniony w celu spełnienia minimalnych wymagań [3] – uwzględniono schemat leczenia, który teoretycznie może być stosowany w tym wskazaniu, ale ze względu na objęcie refundacją pegcetakoplanu w 2023 roku z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie wykorzystywany w praktyce klinicznej w momencie podejmowania decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii i z tej przyczyny nie będzie w istotnym stopniu zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji) (C);

- opierając się na wynikach Analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: prawdopodobieństwa uniezależnienia się od przetoczeń krwi, prawdopodobieństwa zwiększenia poziomu hemoglobiny powyżej 10,5 g/dl, prawdopodobieństwa wystąpienia zależnego od przetoczeń krwi przeładowania żelazem i ryzyka wystąpienia przełomowych hemoliz;
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR), inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *Incremental Net Monetary Benefit*, INMB) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Wnioskowana technologia ma status leku sierocego w leczeniu pacjentów z PNH.

Uwzględniono cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na [REDACTED]

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- wariant bez RSS, uwzględniający sugerowaną do Wykazu cenę wnioskowanej technologii oraz
- wariant z RSS, [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej ze względu na brak odpowiednika refundowanego w analizowanym wskazaniu, udowodnioną przewagą kliniczną iptakopanu nad leczeniem z wykorzystaniem inhibitora C5 (bezpośrednio w ramach badania APPLY-PNH wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 oraz pośrednio z wykorzystaniem badania APPOINT-PNH wśród pacjentów rozpoczynających leczenie I linii [40]) oraz różnice w schematach leczenia wnioskowanej technologii i pegcetakoplanu, które nie pozwalają na zastąpienie iptakopanu przez stosowanie pegcetakoplanu; iptakopan podawany jest w monoterapii, podczas gdy pegcetakoplan w początkowym okresie leczenia stosowany jest łącznie z inhibitorem C5. Obydwa schematy leczenia różnią się mechanizmem działania, częstotliwością podawania oraz drogą podawania. Na tej podstawie uznano, że refundacja w osobnej grupie limitowej jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii skalkulowany przy uwzględnieniu proponowanych cen zbytu netto oraz zapisów ustawy o refundacji [30].

Koszt pozostałych leków określono na podstawie: danych NFZ z 2023 roku [71], [72] (koszt rawulizumabu), średniego kosztu ekulizumabu w czerwcu 2024 roku [70], średniego kosztu leków pod postacią tabletek zawierających 1,5 lub 1 mln j.m. substancji czynnej *Phenoxymethylpenicillinum* [37], [71], średniego kosztu opakowania leku Desferal® (*Deferoxamine Mesilate*) [38], [39] oraz kosztu pegcetakoplanu określonego na podstawie danych NFZ z 2023 roku [71], [72] (określoną na okres wrzesień – grudzień 83,5% redukcję ceny pegcetakoplanu względem ceny oficjalnej przypisano w trakcie pierwszych 2 miesięcy leczenia) oraz wyników przetargu z 2024 roku [49] (określoną na podstawie wyników przetargu 5,7% redukcję ceny pegcetakoplanu względem ceny oficjalnej przypisano kolejnym miesiącom leczenia).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; pacjenci rozpoczynający leczenie I linii w programie B.96. obecnie mają możliwość stosowania ekulizumabu oraz rawulizumabu. Rawulizumab dostępny jest dopiero od września 2023 roku, ale dostępne informacje świadczą, że w tym wskazaniu głównie wykorzystywany będzie

rawulizumab. Świadczą o tym zarówno założenia analiz przeprowadzanych w Polsce (osiągnięcie osiemdziesięciu kilku procent rynku sprzedaży) [52] jak i dane z rynków, na których dostępne są ekulizumab i rawulizumab (88% wykorzystania rawulizumabu w warunkach brytyjskich) [43]. Na tej podstawie rawulizumab uznano za główny komparator dla wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów rozpoczynających leczenie I linii.

Od września 2023 roku pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5 mają możliwość stosowania pegcetakoplanu w ramach programu B.96 [37]. Przed wrześniem 2023 roku pacjent z PNH w przypadku wystąpienia anemii mógł jedynie kontynuować stosowanie inhibitora C5 (ekulizumabu). W ramach niniejszej analizy uwzględniono obydwa schematy leczenia pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż pegcetakoplan stanowi jedyny opcjonalny schemat leczenia, który jest zarejestrowany i objęty refundacją we wskazaniu obejmującym pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5. Co więcej, modelowanie przeprowadzone w ramach Analizy wpływu na budżet [96] przy uwzględnieniu dostępnych danych NFZ dotyczących pacjentów leczonych w programie B.96 [52], [53] oraz zaakceptowanych przez AOTMiT założeń analiz dla pegcetakoplanu [53] i rawulizumabu [52] wykazało, że w latach 2025 – 2027 stopień wykorzystania pegcetakoplanu wśród pacjentów z analizowanej populacji będzie wynosił [REDACTED] w kolejnych latach.

Przedstawione powyżej aspekty świadczą, że pomimo iż wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 teoretycznie możliwe jest zastosowanie zarówno pegcetakoplanu, jak i kontynuacji leczenia inhibitorem C5, to w praktyce klinicznej wnioskowana technologia będzie zastępowała praktycznie wyłącznie stosowanie pegcetakoplanu; tym samym pegcetakoplan został uwzględniony jako główny komparator. Kontynuacja stosowania inhibitora C5 została uwzględniona wyłącznie w celu spełnienia minimalnych wymagań [3].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41].

Na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, niemniej jednak uznano, że nie są dostępne jednoznaczne dowody naukowe potwierdzające przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem pegcetakoplanu (np. wyniki analizy podstawowej sugerowały jedynie niewielką przewagę kliniczną iptakopanu nad pegcetakoplanem, tj. niewielką różnicę w liczbie QALY) i w ramach analizy wrażliwości testowano wariant analizy minimalizacji kosztów iptakopanu i pegcetakoplanu.

Wśród pacjentów rozpoczynających leczenie I linii uwzględniono dostępne dane kliniczne z badania jednoramiennego APPOINT-PNH, które porównano z wynikami badania APPEX (NCT05842486, badania obejmującego obserwacją pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania APPOINT-PNH, ale poddawanych leczeniu z wykorzystaniem inhibitora C5 w warunkach praktyki klinicznej Francji lub Wielkiej Brytanii). Dane pacjentów z badania APPEX zostały skorygowane (poprzez odpowiednie wagi) w oparciu o potencjalne różnice w charakterystykach oraz prawdopodobieństwie włączenia do badania APPOINT-PNH.

Wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 uwzględniono dostępne dane kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z kontynuacją stosowania inhibitora C5 (badanie APPLY-PNH) oraz wyniki porównania pośredniego wnioskowanej technologii z pegcetakoplanem na podstawie wyników badania APPLY-PNH i wyników badania PEGASUS (w analizie uwzględniono macierze przejść pomiędzy stanami klinicznymi opracowane na podstawie danych pacjentów z badania APPLY-PNH, które zostały dostosowane do charakterystyk pacjentów włączonych do badania PEGASUS).

Wykorzystano dane pacjentów z obydwu badań APPOINT-PNH (iptakopan) i APPLY-PNH (iptakopan, kontynuacja leczenia inhibitorem C5) oraz dane z badań APPEX (I linia leczenia inhibitorem C5) i PEGASUS (pegcetakoplan) skorygowane o potencjalne, znane czynniki zakłócające wiarygodne porównanie poszczególnych interwencji (analogicznie do porównań skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatorów przedstawionej w Analizie klinicznej [41]). Co więcej, w analizie podstawowej uwzględniono definicję anemii taką samą jak w przypadku analizy dla pegcetakoplanu [53], [65], [67], [69] (poziom hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl), ponieważ tylko dla takiej definicji dostępne były dane dla pegcetakoplanu. W analizie wrażliwości testowano definicję anemii z badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (hemoglobiny poniżej 10 g/dl).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.



Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2019 – 2021).

Uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na obecność badań klinicznych wykazujących przewagę kliniczną iptakopanu nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi (bezpośrednio w ramach badania APPLY-PNH wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 oraz pośrednio z wykorzystaniem badania APPOINT-PNH wśród pacjentów rozpoczynających leczenie I linii [40]) [40]. Tym samym nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności (50 lat). Uwzględniony horyzont czasowy odpowiada oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego umiera $\geq 99\%$ pacjentów) oraz odzwierciedla oczekiwaną długość życia osoby z populacji generalnej Polski [46] będącej w wieku pacjentów, którzy mogli by zostać włączeni do badań rejestracyjnych dla wnioskowanej technologii (powyżej 18 roku życia – oczekiwana długość dalszego życia wynosząca 63,5 roku w przypadku kobiet oraz 55,9 roku w przypadku mężczyzn [46]). Aspekt ten zapewnia, że w zadanym horyzoncie czasowym żadna z grup wieku modelowanych kohort pacjentów nie będzie żyła dłużej niż standardowa osoba z populacji generalnej Polski. Uwzględniony horyzont czasowy odpowiadał horyzontowi czasowemu analizy ekonomicznej oceniającej pegcetakoplan (51,2 roku) [53]. W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego na poziomie długości obserwacji dostępnych danych klinicznych (około 1 roku) do maksymalnego technicznego horyzontu czasowego (90 lat).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku parametrów, dla których zakres niepewności nie został określony, przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości analizy podstawowej; parametry testowano również w analizie wrażliwości w zakresie $\pm 100\%$ wartości analizy podstawowej (tj. od wartości równej 0 do dwukrotnie wyższej niż w analizie podstawowej).

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

WYNIKI I WNIOSKI

Przeprowadzone modelowanie wykazało, że stosowanie iptakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią wiąże się z dodatkowymi efektami klinicznymi względem stosowania inhibitorów C5 oraz z nieznacznie wyższymi efektami klinicznymi względem stosowania pegcetakoplanu.

Zastosowanie iptakopanu w miejsce ekulizumabu lub rawulizumabu wiązało się z uzyskaniem dodatkowej liczby lat życia bez anemii i konieczności przetoczeń: 2,9 w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie I linii oraz 12,9 w przypadku pacjentów z anemią w trakcie stosowania inhibitora C5. Zastosowanie iptakopanu w miejsce pegcetakoplanu wiązało się z uzyskaniem 0,4 roku życia bez anemii i konieczności przetoczeń krwi.

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego FABHALTA® w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią rozpoczynających leczenie I linii w horyzoncie trwania życia (50 lat) jest:

- związane z taką samą liczbą lat życia względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem ekulizumabu i rawulizumabu o odpowiednio: 1,25 roku oraz 1,26 roku;
- w wariantcie bez RSS [REDACTED] względem ekulizumabu oraz [REDACTED] względem rawulizumabu;
- w wariantcie z RSS [REDACTED] względem ekulizumabu, ale [REDACTED] względem rawulizumabu.

W wariantcie bez RSS inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie około 6 mln PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość. [REDACTED]

Inkrementalny współczynniki kosztów-użyteczności dla porównania z rawulizumabem był niższy od progu opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy QALY).

W analizie wykazano [REDACTED]

Ustalono, że stosowanie produktu leczniczego FABHALTA® w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 w horyzoncie trwania życia (50 lat) jest:

- związane z taką samą liczbą lat życia względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5 lub pegcetakoplanu;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem ekulizumabu, rawulizumabu i pegcetakoplanu o odpowiednio: 2 lata, 2 lata oraz 0,02 roku;
- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED].

W wariantcie bez RSS inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności względem ekulizumabu, rawulizumabu oraz pegcetakoplanu określono na poziomie odpowiednio: 4,4 mln, 4,6 mln i 59,2 mln PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wykazano [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność ww. wniosków. Najczęstsze zmiany wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano w przypadku porównania z rawulizumabem (wyniki bliskie progu opłacalności w analizie podstawowej).

Przeprowadzono 48 scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości. W przypadku wariantu bez RSS zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w przypadku jednego scenariusza dla porównania z pegcetakoplanem. W przypadku uwzględnienia dolnej granicy 95% przedziału ufności dla wskaźnika intensywności dawki iptakopanu (około 91% przyjętych dawek) stosowanie wnioskowanej technologii było opłacalne względem pegcetakoplanu również w wariancie bez RSS.

W wariancie z RSS zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano w przypadku realizacji:

[REDACTED]

Wykazano, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności miały założenia dotyczące:

[REDACTED]

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna od komparatora wyniosło: prawie 100% w przypadku porównania z inhibitorami C5 oraz około 60% w przypadku porównania z pegcetakoplanem.

[REDACTED]

Podsumowanie

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania iptakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią [41].

[REDACTED]

(190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

Udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji kolejnej opcji terapeutycznej w ramach programu lekowego B.96 pozwoli lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji oraz pozwoli zmniejszyć obciążenie finansowe świadczeniodawcy i płatnika publicznego poprzez zastosowanie doustnego leczenia związanego z mniejszym obciążeniem pacjentów, poprawą jakości życia pacjentów oraz mniejszym obciążeniem personelu medycznego względem aktualnie refundowanych leków.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), w ramach programu lekowego.

W analizie przyjęto, że wnioskowana technologia w przypadku refundacji będzie włączona do programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” opisanego w załączniku B.96. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.96.).

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, PNH), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania wnioskowanej technologii [57] oraz kryteriami włączenia, opisanymi w ramach proponowanego programu lekowego (P); wyodrębniono dwie grupy pacjentów różniące się źródłem dowodów na skuteczność wnioskowanej technologii oraz aktualnie dostępnymi schematami leczenia [37]:
 - grupę pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia z wykorzystaniem leków dostępnych w programie B.96. (pacjenci rozpoczynający I linię leczenia);
 - grupę pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 (pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan pod postacią kapsułek twardych o mocy 200 mg; 56 kapsułek w opakowaniu) w dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 200 mg dwa razy na dobę (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze:
 - pacjenci rozpoczynający leczenie I linii:
 - stosowaniem inhibitorów C5 (rawulizumabu [komparator główny] lub ekulizumabu [komparator dodatkowy]) w I linii leczenia programu B.96;

- pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5:
 - stosowaniem pegcetakoplanu we wnioskowanym wskazaniu w dawkowaniu zgodnym z opisem programu lekowego B.96 (główny komparator, jedyny refundowany we wnioskowanym wskazaniu od września 2023 roku, który z wysokim prawdopodobieństwem będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji);
 - kontynuacją stosowania inhibitorów C5 (rawulizumabu lub ekulizumabu; komparator dodatkowy uwzględniony w celu spełnienia minimalnych wymagań [3] – uwzględniono schemat leczenia, który teoretycznie może być stosowany w tym wskazaniu, ale ze względu na objęcie refundacją pegcetakoplanu w 2023 roku z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie wykorzystywany w praktyce klinicznej w momencie podejmowania decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii i z tej przyczyny nie będzie w istotnym stopniu zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji) (C);
- opierając się na wynikach Analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: prawdopodobieństwa uniezależnienia się od przetoczeń krwi, prawdopodobieństwa zwiększenia poziomu hemoglobiny powyżej 10,5 g/dl, prawdopodobieństwa wystąpienia zależnego od przetoczeń krwi przeładowania żelazem i ryzyka wystąpienia przełomowych hemoliz;
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR), inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *Incremental Net Monetary Benefit*, INMB) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Novartis Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), umożliwiając jego stosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [40].

Wnioskowana technologia zarejestrowana jest wyłącznie do stosowania we wnioskowanym wskazaniu [57] i nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37].

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii.

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej ze względu na brak odpowiednika refundowanego w analizowanym wskazaniu, udowodnioną przewagę kliniczną iptakopanu nad leczeniem z wykorzystaniem inhibitora C5 (bezpośrednio w ramach badania APPLY-PNH wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 oraz pośrednio z wykorzystaniem badania APPOINT-PNH wśród pacjentów rozpoczynających leczenie I linii [40]) oraz różnice w schematach leczenia wnioskowanej technologii i pegcetakoplanu, które nie pozwalają na zastąpienie iptakopanu przez stosowanie pegcetakoplanu. Iptakopan podawany jest w monoterapii podczas gdy pegcetakoplan w początkowym okresie leczenia stosowany jest łącznie z inhibitorem C5. Obydwa schematy leczenia różnią się mechanizmem działania, częstotliwością podawania oraz drogą podawania. Na tej podstawie uznano, że refundacja w osobnej grupie limitowej jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

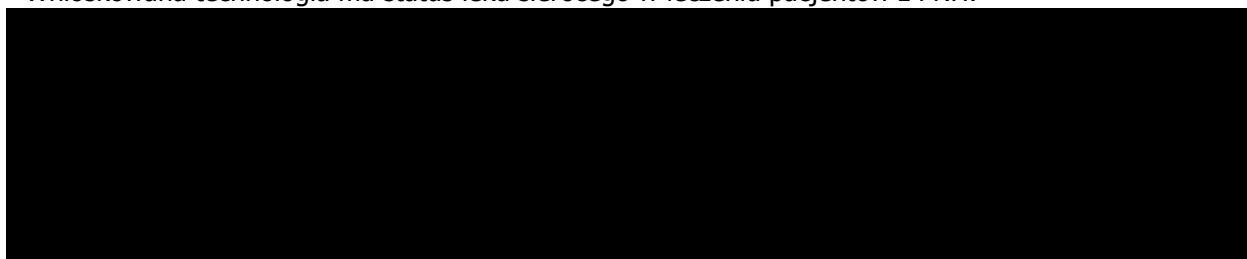
W chwili obecnej nie są refundowane żadne technologie lekowe, które mogą być traktowane jako pełne zamienniki dla wnioskowanej technologii [37]. Dostępne dowody naukowe potwierdzają przewagę kliniczną iptakopanu nad inhibitorem C5 [41]. Od września 2023 roku pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 mają możliwość stosowania pegcetakoplanu w ramach programu B.96 [37]. W pierwszym miesiącu leczenia pegcetakoplan podawany jest łącznie z inhibitorem C5, a wnioskowana technologia stosowana jest w monoterapii przez cały okres leczenia. Różnice dotyczą również mechanizmów działania pegcetakoplanu i iptakopanu, ale obydwa leki oddziałują na część dystalną szlaku dopełniacza (etapy związane z czynnikiem C3). Na uwagę zasługuje fakt, że pegcetakoplan jest zarejestrowany i refundowany wyłącznie w leczeniu pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5. Wnioskowana technologia może być również stosowana w I linii leczenia.

Potencjalne umieszczenie iptakopanu i pegcetakoplanu w jednej grupie limitowej mogłoby ograniczyć dostępność jednego z tych leków ze względu na różnice w mechanizmie działania, różnice w schematach podawania tych leków (łącznie z inhibitorem C5 lub w monoterapii), zakresu wskazań objętych refundacją oraz częstotliwości dawkowania, która często ulega zmianie w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia (np. wymóg intensyfikacji dawkowania pegcetakoplanu [53]).

Tym samym uznano, że iptakopan, podobnie jak wszystkie inne substancje czynne dostępne w programach lekowych [37], będzie refundowany w osobnej grupie limitowej.

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie (jako lek dostępny w programie lekowym).

Wnioskowana technologia ma status leku sierocznego w leczeniu pacjentów z PNH.



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [96].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan pod postacią kapsułek twardych o mocy 200 mg; 56 kapsułek w opakowaniu) w dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 200 mg dwa razy na dobę.

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania iptakopanu. Co więcej, mając na uwadze refundację ekulizumabu, rawulizumabu oraz pegcetakoplanu leczeniu PNH wydaje się mało prawdopodobne wykorzystanie wnioskowanej technologii w przypadku braku refundacji.

Pacjenci rozpoczynający leczenie I linii w programie B.96. obecnie mają możliwość stosowania ekulizumabu oraz rawulizumabu. Rawulizumab dostępny jest dopiero od września 2023 roku, ale dostępne informacje świadczą, że w tym wskazaniu głównie wykorzystywany będzie rawulizumab. Świadczą o tym zarówno założenia analiz przeprowadzanych w Polsce (osiągnięcie osiemdziesięciu kilku

procent rynku sprzedaży) [52] jak i dane z rynków, na których dostępne są ekulizumab i rawulizumab (88% wykorzystania rawulizumabu w warunkach brytyjskich) [43]. Na tej podstawie rawulizumab uznano jako główny komparator dla wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów rozpoczynających leczenie I linii.

Od września 2023 roku pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5 mają możliwość stosowania pegcetakoplanu w ramach programu B.96 [37]. Przed wrześniem 2023 roku pacjent z PNH w przypadku wystąpienia anemii mógł jedynie kontynuować stosowanie inhibitora C5 (ekulizumabu). W ramach niniejszej analizy uwzględniono obydwa schematy leczenia pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5. Niemniej jednak na uwagę zasługuje fakt, iż pegcetakoplan stanowi jedyny opcjonalny schemat leczenia, który jest zarejestrowany i objęty refundacją we wskazaniu obejmującym pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5. Co więcej, modelowanie przeprowadzone w ramach Analizy wpływu na budżet [96] przy uwzględnieniu dostępnych danych NFZ dotyczących pacjentów leczonych w programie B.96 [52], [53] oraz zaakceptowanych przez AOTMiT założeń analiz dla pegcetakoplanu [53] i rawulizumabu [52] wykazało, że w latach 2025 – 2027 stopień wykorzystania pegcetakoplanu wśród pacjentów z analizowanej populacji będzie wynosił od [REDACTED] w kolejnych latach.

Przedstawione powyżej aspekty świadczą, że pomimo iż wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 teoretycznie możliwe jest zastosowanie zarówno pegcetakoplanu, jak i kontynuacji leczenia inhibitorem C5, to w praktyce klinicznej wnioskowana technologia będzie zastępowała praktycznie wyłącznie stosowanie pegcetakoplanu; tym samym pegcetakoplan został uwzględniony jako główny komparator. Kontynuacja stosowania inhibitora C5 została uwzględniona wyłącznie w celu spełnienia minimalnych wymagań [3].

Dawkowanie wnioskowanej technologii oraz komparatorów określono na podstawie: wyników badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH (dawki leków, odsetek pacjentów w poszczególnych grupach masy ciała, dawkowanie ekulizumabu), sugerowanych przez NICE założeń analizy dla iptakopanu (dyskontynuacje leczenia, odsetek wykorzystania rawulizumabu, wskaźnik intensywności dawki iptakopan) [43], wyników badania PEGASUS [55], dostępnych danych na temat dawkowania inhibitora C5 w USA [87], [88] oraz oczekiwanego odsetka wykorzystania rawulizumabu w warunkach polskich określonego na podstawie wyników modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy wpływu na budżet [96] z uwzględnieniem zweryfikowanych przez AOTMiT założeń analizy dla rawulizumabu [52].

Wyjściowe dawkowanie porównywanych interwencji określono na podstawie zalecanych dawek wg ChPL [56], [57] i opisu programu lekowego B.96. [37], [40].

W przypadku iptakopanu uwzględniono 99% wskaźnik intensywności leczenia ze względu na fakt, iż w ramach badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH obserwowano krótkie przerwy w przyjmowaniu iptakopanu u niewielkiej liczby pacjentów; przerwy te jednak nie miały wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia [43]. Tym samym w ramach analizy podstawowej uznano, że w trakcie całego (często dożywotniego) okresu leczenia iptakopanem pacjent z analizowanej populacji przyjmie 99% zalecanych kapsułek.

Na podstawie wyników badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH oceniono również roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia iptakopanem które wyniosło 1,79% wg analityków współpracujących z NICE [43]. Ryzyko to przypisano również pacjentom z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 leczonych ekulizumabem, rawulizumabem i pegcetakoplanem. Zgodnie z założeniami analizy dla pegcetakoplanu [53] w opracowaniu przyjęto zastosowanie ekulizumabu po dyskontynuacji ww. leczenia.

W przypadku pacjentów stosujących ekulizumab i rawulizumab w I linii leczenia odzwierciedlono aktualny schemat postępowania z pacjentem – wśród pacjentów z anemią w trakcie stosowania tych leków uwzględniono możliwość przejścia na pegcetakoplan – zgodnie z założeniami analiz z warunków brytyjskich przyjęto, że średnio 30% z anemią rozpocznie stosowanie pegcetakoplanu średnio po 24 tygodniach leczenia inhibitorem C5 [43].

Na podstawie zalecanego dawkowania wg ChPL [56] oraz zgodnie z wynikami badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH w opracowaniu uwzględniono następujące dawkowanie ekulizumabu:

- 600 mg co tydzień w trakcie pierwszych 4 tygodni z dawką 900 mg w 5. tygodniu oraz;
- 900 mg co 14 dni u 69,6% pacjentów;
- 1200 mg co 14 dni u 26,1% pacjentów;
- 1500 mg co 14 dni u 4,3% pacjentów
- 900 mg co 11 dni u 0% pacjentów.

Analogiczny odsetek pacjentów ze zintensyfikowanym dawkowaniem () przypisano pacjentom stosującym rawulizumab. Uwzględnienie intensyfikacji dawkowania inhibitora C5 (ekulizumabu lub rawulizumabu) u około 1/3 pacjentów odpowiada również obserwacjom z praktyki klinicznej [87], [88].

Dawkowanie rawulizumabu określono na podstawie ChPL [56]; udział poszczególnych grup masy ciała określono na podstawie wejściowej masy ciała pacjentów włączanych do badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 1. Dawkowanie rawulizumabu.

	≥40 kg do <60 kg	≥60 kg do <100 kg	≥100 kg
Dawka początkowa co 14 dni			
Dawka podtrzymująca, standardowa (co 8 tygodni)			
Dawka podtrzymująca, zintensyfikowana (co 6 tygodni)*			
Udział pacjentów – I linia leczenia			
Udział pacjentów – anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5			

* wg ChPL standardowe dawkowanie rawulizumabu obejmuje podawanie co 8 tygodni $\pm$ 1 tydzień [56]; konserwatywnie w opracowaniu uwzględniono intensyfikację dawkowania rawulizumabu polegającą na najmniejszej z możliwych redukcji częstotliwości podawania względem standardowego schematu tydzień krócej od schematu 7-tygodniowego.

Zgodnie z wynikami badań [87], [88] w opracowaniu uwzględniono takie same dawkowanie inhibitorów C5 w obydwu analizowanych grupach pacjentów, przy czym wśród pacjentów rozpoczynających I linię leczenia uwzględniono intensyfikację dawkowania dopiero od 12. tygodnia leczenia, w wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 – od początku horyzontu czasowego analizy [43].

Dawkowanie pegcetakoplanu określono na podstawie ChPL [56] oraz wyników badania PEGASUS [53], [65], [67], [69]. Uwzględniono podawanie 1080 mg dwa razy w tygodniu u wszystkich pacjentów oraz etap stosowania inhibitora C5 przez pierwszy miesiąc.

Zgodnie z założeniami analiz dla NICE [43] oraz wynikami modelowania populacyjnego [96], w opracowaniu uwzględniono wykorzystanie rawulizumabu z pegcetakoplanem u 88% pacjentów; u pozostałych uwzględniono ekulizumab.

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego FABHALTA® obejmuje stosowanie w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [57].

Wnioskowane wskazanie pokrywa się w pełni z zarejestrowanym wskazaniem, przy czym w programie lekowym zaproponowano szczegółowe kryteria włączenia do leczenia wnioskowaną technologią, zgodne z charakterystyką pacjentów włączanych do istniejącego programu B.96. [37].

Wyodrębniono dwie grupy pacjentów różniące się źródłem dowodów na skuteczność wnioskowanej technologii oraz aktualnie dostępnymi schematami leczenia [37]:

- grupę pacjentów kwalifikujących się do I linii leczenia z wykorzystaniem leków dostępnych w programie B.96. (pacjenci rozpoczynający I linię leczenia);
- grupę pacjentów, u których występuje resztkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 (pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorami C5).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem dostępnych danych klinicznych z badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH.

Uwzględniono również wnioski i założenia pośredniego porównania iptakopanu z pegcetakoplanem opartego na porównaniu wyników badań APPLY-PNH i PEGASUS oraz porównania pośredniego iptakopanu z inhibitorem C5 w trakcie leczenia I linii opartego na porównaniu wyników badań APPOINT-PNH i badania APPEX (NCT05842486, badania obejmującego obserwację pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania APPOINT-PNH, ale poddawanych leczeniu z wykorzystaniem inhibitora C5 w warunkach praktyki klinicznej Francji lub Wielkiej Brytanii) [41].

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu ekonomicznego Wnioskodawcy. Uwzględniono przede wszystkim dane dotyczące uczestników badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH.

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badań można uznać, że dane z tych badań odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.

	Pacjenci rozpoczynający I linię leczenia	Pacjenci z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5
Wiek (SD), lata	42,1 (15,8)	51,0 (16,8)
% mężczyzn		
Średnia masa ciała (SD)		
Masa ciała: ≥ 40 kg do < 60 kg		
Masa ciała: ≥ 60 kg do < 100 kg		
Masa ciała: ≥ 100 kg		
Wyjściowy stan		

W praktyce klinicznej pacjenci rozpoczynający leczenie wnioskowaną technologią mogą mieć objawy niedokrwistości, ale mogą rozpocząć leczenie wnioskowaną technologią jeszcze przed przetoczeniami.

Uważa się, że po implementacji jakiegokolwiek leczenia PNH do praktyki klinicznej, pacjenci leczeni przetoczeniami będą stanowić zdecydowaną większość wśród wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie [52], [53] (przy dostępności leków lekarz nie skieruje pacjenta na przetoczenia, tylko od razu rozpocznie leczenie). Tylko w trakcie pierwszych lat realizacji programu lekowego B.96. dla pierwszego leczenia niedokrwistości w przebiegu PNH rozpoczynać leczenie będą również pacjenci, u których objawy niedokrwistości (w trakcie stosowania inhibitora C5 lub przy diagnozie) wystąpiły znacznie wcześniej (np. kilka do kilkunastu lat wcześniej). U części z tych pacjentów będą przeprowadzane przetoczenia krwi (z braku możliwości wcześniejszego zastosowania skutecznego leczenia). Z tej przyczyny analizy dla pegcetakoplanu [53] uwzględniały pacjentów, u których przeprowadzano przetoczenia krwi w punkcie początkowym modelowania. Niemniej jednak rozważany problem decyzyjny dotyczy sytuacji, w której iptakopan będzie dodany do programu B.96. już po objęciu refundacją pegcetakoplanu, rawulizumabu i ekulizumabu. Tym samym oczekiwane jest, że będzie przejmował przede wszystkim nowo zdiagnozowane przypadki chorych na PNH kwalifikujących się do I linii leczenia lub nowo zdiagnozowane przypadki niedokrwistości w przebiegu leczenia inhibitorem C5 wśród pacjentów z PNH. Na tej podstawie w analizie uwzględniono rozpoczęcie leczenia u wszystkich pacjentów w stanie „Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5 mg/dl”. W analizie wrażliwości uwzględniono przetoczenia u 25% pacjentów rozpoczynających leczenie I linii oraz 25,8% pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5, zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badań APPLY-PNH i APPOINT-PNH.

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Do najpoważniejszych konsekwencji PNH należą zagrażające życiu epizody zakrzepowo-zatorowe. Krytyczną rolę w uzyskaniu kontroli choroby, a w tym kontroli hemolizy wewnątrznaczyniowej, prowadzącej do zakrzepicy i zgonu, odgrywają inhibitory C5 układu dopełniacza, które są standardem leczenia PNH [40].

Terapia inhibitorami C5 układu dopełniacza stanowiła przełom leczenia PNH i istotnie poprawiła rokowanie pacjentów z PNH. Pacjenci, którzy pomimo terapii inhibitorem C5 doświadczają utrzymującej się klinicznie istotnej hemolizy zewnątrznaczyniowej nie są narażeni na ryzyko specyficznych dla PNH zagrażających życiu zdarzeń zakrzepowo-zatorowych ze względu na skuteczną kontrolę hemolizy wewnątrznaczyniowej, doświadczają oni jednak anemii oraz przewlekłego zmęczenia, a także mogą wymagać transfuzji krwi. Wśród pacjentów z utrzymującą się anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 możliwa jest zmiana leczenia na stosowanie inhibitora C3 (pegcetakoplanu).

Jednak obecne metody leczenia wiążą się z kilkoma kluczowymi niezaspokojonymi potrzebami związanymi z suboptymalną skutecznością, takimi jak niewystarczająca kontrola hemolizy, kosztowne wykorzystanie zasobów, przełomowa hemoliza i upośledzenie jakości życia [90], [91]. Ponadto obecne

terapię są podawane dożylnie lub podskórną, co może być uciążliwe i kosztowne dla pacjentów. Istnieje potrzeba nowych terapii, które mogą zapewnić kompleksową długoterminową kontrolę hemolizy, mogą dodatkowo poprawić jakość życia, są powiązane z możliwym do opanowania wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej i kosztami oraz są wygodniejsze w stosowaniu.

Iptakopan to pierwszy w swojej klasie doustny inhibitor dopełniacza proksymalnego, który oddziałuje na czynnik B szlaku dopełniacza. W badaniu APPLY-PNH wykazano, że iptakopan zapewnia lepszą odpowiedź hematologiczną w porównaniu z inhibitorami C5 u pacjentów z PNH, u których występuje niedokrwistość pomimo wcześniejszego leczenia terapiami anty-C5; u pacjentów, u których nie stosowano inhibitorów szlaku dopełniacza, iptakopan zapewniał stałą skuteczność w przypadku kilku parametrów odpowiedzi hematologicznej w badaniu APPOINT-PNH [40].

Zgodnie z analizą dostępnych opcji terapeutycznych w analizowanych wskazaniach [40], iptakopan w przypadku refundacji będzie zastępował: stosowanie inhibitorów C5 (głównie rawulizumabu) wśród pacjentów rozpoczynających leczenie I linii w programie B.96 oraz stosowanie pegcetakoplanu wśród pacjentów z anemią w trakcie stosowania inhibitora C5.

Wszystkie uwzględnione interwencje (inhibitory C5, inhibitor C3 oraz iptakopan) cechują się możliwością uzyskania kontroli PNH w stopniu podobnym lub wyższym od ekulizumabu [41], [52], [53], co oznacza, że zastosowanie każdej z tych interwencji będzie miało takie same efekty względem braku leczenia jak ekulizumab (tj. poprawy na przeżycia całkowitego, zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych).

Tym samym, analogicznie jak w przypadku przeprowadzonej w warunkach polskich analizy dla pegcetakoplanu [53], niniejsza analiza opierała się na stanach klinicznych bezpośrednio odnoszących się do efektów i konsekwencji związanych z leczeniem PNH bez analizy potencjalnych konsekwencji braku jakiegokolwiek leczenia PNH.

Na podstawie wyników Analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Niemniej jednak uznano, że nie są dostępne jednoznaczne dowody naukowe potwierdzające przewagę wnioskowanej technologii nad stosowaniem pegcetakoplanu (np. wyniki analizy podstawowej sugerowały jedynie niewielką przewagę kliniczną iptakopan nad pegcetakoplanem, tj. niewielką różnicę w liczbie QALY) i w ramach analizy wrażliwości testowano wariant analizy minimalizacji kosztów iptakopan i pegcetakoplanu.

Wśród pacjentów rozpoczynających leczenie I linii uwzględniono dostępne dane kliniczne z badania jednoramiennego APPOINT-PNH, które porównano z wynikami badania APPEX (NCT05842486, badania obejmującego obserwacją pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania APPOINT-PNH, ale poddawanych leczeniu z wykorzystaniem inhibitora C5 w warunkach praktyki klinicznej Francji lub

Wielkiej Brytanii). Dane pacjentów z badania APPEX zostały skorygowane (poprzez odpowiednie wagi) w oparciu o potencjalne różnice w charakterystykach oraz prawdopodobieństwie włączenia do badania APPOINT-PNH.

Wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 uwzględniono dostępne dane kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z kontynuacją stosowania inhibitora C5 (badanie APPLY-PNH) oraz wyniki porównania pośredniego wnioskowanej technologii z pegcetakoplanem na podstawie wyników badania APPLY-PNH i wyników badania PEGASUS (w analizie uwzględniono macierze przejść pomiędzy stanami klinicznymi opracowane na podstawie danych pacjentów z badania APPLY-PNH, które zostały dostosowane do charakterystyk pacjentów włączonych do badania PEGASUS).

Wykorzystano dane pacjentów z obydwu badań APPOINT-PNH (iptakopan) i APPLY-PNH (iptakopan, kontynuacja leczenia inhibitorem C5) oraz dane z badań APPEX (I linia leczenia inhibitorem C5) i PEGASUS (pegcetakoplan) skorygowane o potencjalne, znane czynniki zakłócające wiarygodne porównanie poszczególnych interwencji (analogicznie do porównań skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatorów przedstawionej w Analizie klinicznej [41]).

W analizie podstawowej uwzględniono definicję anemii taką samą jak w przypadku analizy dla pegcetakoplanu [53], [65], [67], [69] (poziom hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl), ponieważ tylko dla takiej definicji dostępne były dane dla głównego komparatora wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 (pegcetakoplanu). W analizie wrażliwości testowano definicję anemii z badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (hemoglobiny poniżej 10 g/dl).

Pomimo tego, że niedokrwistość ogólnie definiuje się jako poziom hemoglobiny <13,5 g/dl u mężczyzn i <12 g/dl u kobiet, u pacjentów z PNH przyjmuje się taki sam próg niedokrwistości (aspekt wynikający ze schorzenia ma większy wpływ niż potencjalne różnice w zależności od płci). W związku z tym w opracowaniu uwzględniono taki sam punkt odcięcia poziomu hemoglobiny dla pacjentów płci męskiej i żeńskiej. Bardziej złożona stratyfikacja poziomów hemoglobiny nie była możliwa również z przyczyny stosunkowo małej liczby pacjentów uczestniczących w badaniach dla wnioskowanej technologii (choroba ultraradka) oraz założeń analiz ekonomicznych i projektów badań dla pozostałych leków stosowanych w leczeniu PNH [52], [53].

W opracowaniu uwzględniono wykazany w ramach badań klinicznych [41] korzystny wpływ wnioskowanej technologii na ryzyko utrzymania się niedokrwistości i związane z nią konsekwencje polegające na poprawie jakości życia pacjentów bez niedokrwistości oraz zmniejszenie prawdopodobieństwa konieczności przeprowadzenia przetoczeń krwi. Podobnie jak w przypadku analizy dla pegcetakoplanu [53], w opracowaniu uwzględniono wpływ wystąpienia przełomowych hemoliz

(analiza podstawowa) oraz związanego z przetoczeniami krwi przeładowania żelazem (analiza wrażliwości) na jakość życia oraz zużycie zasobów medycznych.

Poważne zdarzenia niepożądane były brane pod uwagę w modelowaniu dla wnioskowanej technologii, ze względu na niskie ryzyko ich występowania nie zostały one jednak uwzględnione. W pierwszej kolejności oceniono poważne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów w co najmniej jednym badaniu dla porównywanych interwencji (tj. APPOINT-PNH, APPLY-PNH i PEGASUS). Jedynymi zdarzeniami, które spełniały kryteria, były hemoliza i COVID-19 w grupie pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5. Zdarzenia hemolizy zostały modelowane w analizie (poprzez BTH), a COVID-19 pominięto, że względu na fakt iż obecnie nie stanowi on zjawiska tak powszechnego jak w 2021 roku [43]. Co więcej w Analizie klinicznej [41] nie zidentyfikowano istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych pojawiających się z istotnie statystycznie różną częstotliwością w jednej z porównywanych grup.

[REDACTED]

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich, w tym również Wielkiej Brytanii [43]. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków). W niniejszym opracowaniu uwzględniono model opierający się na założeniach i danych wejściowych rozpatrywanych przez analityków NICE [43].

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie PNH w Polsce).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Wnioskowana technologia jest stosowana przewlekłe wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do zaprzestania leczenia z innych powodów (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono istotne różnice w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem stosowania inhibitorów C5 (ekulizumabu lub rawulizumabu) oraz nieznaczne różnice względem pegcetakoplanu.

Dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce stosowania inhibitorów C5 przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią zwiększenia jakości życia biorąc pod uwagę bezprecedensowe zwiększenie poziomu hemoglobiny czy prawdopodobieństwa normalizacji poziomu kluczowych zmiennych hematologicznych odgrywających kluczową rolę w rozpatrywanej chorobie [41].

Tym samym, horyzont adekwatny do każdego porównania obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii oraz różnicy w kosztach pomiędzy analizowanymi schematami leczenia.

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności (50 lat). Uwzględniony horyzont czasowy odpowiada oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego umiera $\geq 99\%$ pacjentów) oraz odzwierciedla oczekiwaną długość życia osoby z populacji generalnej Polski [46] będącej w wieku pacjentów którzy mogli by zostać włączeni do badań rejestracyjnych dla wnioskowanej technologii (powyżej 18 roku życia – oczekiwana długość dalszego życia wynosząca 63,5 roku w przypadku kobiet oraz 55,9 roku w przypadku mężczyzn [46]). Aspekt ten zapewnia, że w zadanym horyzoncie czasowym żadna z grup wieku modelowanych kohort pacjentów nie będzie żyła dłużej niż standardowa osoba z populacji generalnej Polski.

Uwzględniony horyzont czasowy odpowiadał horyzontowi czasowemu analizy ekonomicznej oceniającej pegcetakoplan (51,2 roku) [53].

W analizie wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego na poziomie długości obserwacji dostępnych danych klinicznych (około 1 roku) do maksymalnego technicznego horyzontu czasowego (90 lat).

Horyzont czasowy analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono istotne różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i inhibitorów C5 oraz nieznaczne różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i pegcetakoplanu.

Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje zwiększenie poziomu hemoglobiny oraz zwiększenie prawdopodobieństwa normalizacji poziomu kluczowych zmiennych hematologicznych odgrywających kluczową rolę w rozpatrywanej chorobie (hemoglobiny, retikulocytów, dehydrogenazy mleczanowej oraz bilirubiny) [41]. Przedstawione efekty dotyczą przede wszystkim zmiany jakości życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY. Próg opłacalności ustalono na poziomie

190 380 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2019 – 2021) [30], [36].

Uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na obecność badań klinicznych wykazujących przewagę kliniczną iptakopanu nad opcjonalnymi technologiami refundowanymi (bezpośrednio w ramach badania APPLY-PNH wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5 oraz pośrednio z wykorzystaniem badania APPOINT-PNH wśród pacjentów rozpoczynających leczenie I linii [40]) [40]. Tym samym nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami;
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Dodatkowo przedstawiono inkrementalną korzyść monetarną netto (INMB) mając na uwadze, iż parametr ten informuje o opłacalności wnioskowanej technologii nawet w sytuacji braku dodatkowego efektu (różnica w QALY równa 0) oraz w sytuacji dominacji lub oszczędności, którym towarzyszy utrata efektu klinicznego. INMB oblicza się jako różnica między dwoma parametrami: iloczynu różnicy w QALY i progu opłacalności oraz różnicą w kosztach całkowitych. Nieujemna wartość INMB świadczy o opłacalności wnioskowanej technologii względem komparatora.

Przy estymacji progowych cen przedstawiono progowe ceny zbytu netto, które po uwzględnieniu stawki VAT (8%) i marży hurtowej mogą przedstawiać progowy koszt opakowania z perspektywy płatnika publicznego (progowe ceny hurtowe brutto).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA_CUA”, „SA_CUA_plot” i „PSA” modelu analizy ekonomicznej oraz w Aneksie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range*; IQR);
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

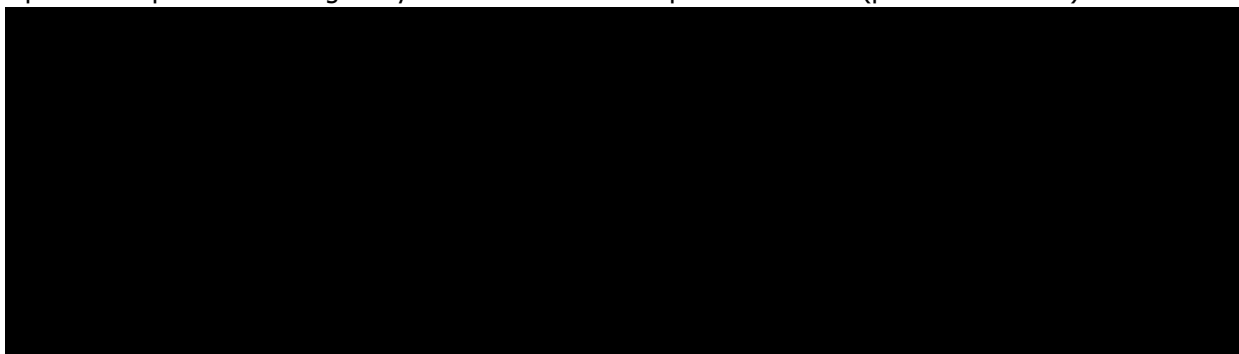
Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji.

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

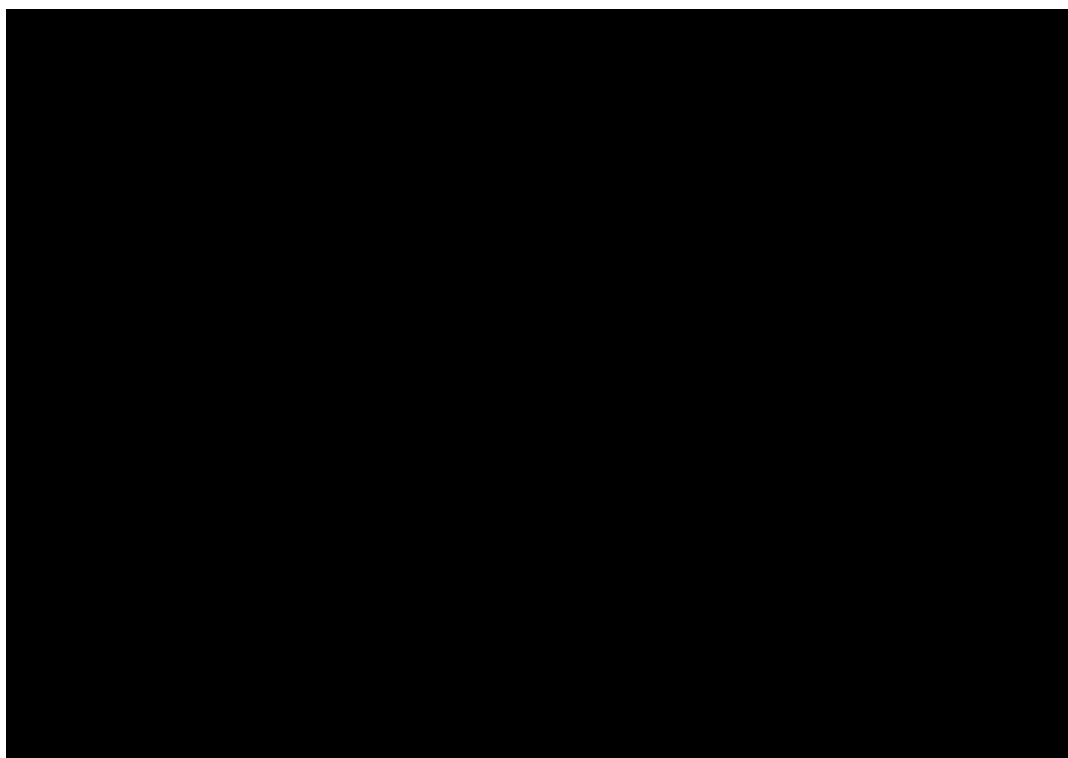
Przeprowadzono modelowanie kosztów, wyników użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie trwania życia pacjenta – uwzględniono obserwację pacjentów od włączenia do analizy (rozpoczęcia leczenia) do zgonu (lub zakończenia horyzontu czasowego analizy w przypadku krótszych horyzontów czasowych).

Przeprowadzono modelowanie oparte na poprzednich modelach dla analogicznych interwencji. Uwzględniono strukturę modelu oraz sposób jego parametryzacji zgodnie ze strukturą oraz parametryzacją modelu dla pegcetakoplanu [69], który był oceniany przez NICE [65] oraz AOTMIT [53].

Uwzględniono opracowany *de novo* model Markowa ze stanami klinicznymi zdefiniowanymi na podstawie poziomu hemoglobiny we krwi oraz statusu przetoczeń krwi (por. rozdział 2.4.).



Schemat zaprezentowano na rysunku poniżej.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.5.1. MACIERZE PRAWDOPODOBIENSTW PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI MODELU

Prawdopodobieństwo przejścia dla pacjentów otrzymujących iptakopan lub placebo oszacowano na podstawie analizy indywidualnych danych pacjentów z badań sponsorowanych przez wnioskodawcę w ramach podejścia analogicznego do tego wykorzystywanego w modelu dla pegcetakoplanu [53], [68], [69]:

Wykorzystano dane pacjentów z badań: APPOINT-PNH (iptakopan) i APPLY-PNH (iptakopan, kontynuacja leczenia inhibitorem C5) oraz dane z badań APPEX (I linia leczenia inhibitorem C5) i PEGASUS (pegcetakoplan) skorygowane o potencjalne, znane czynniki zakłócające wiarygodne porównanie poszczególnych interwencji (analogicznie do porównań skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i komparatorów przedstawionej w Analizie klinicznej [41]).

Wśród pacjentów rozpoczynających leczenie I linii uwzględniono dostępne dane kliniczne z badania jednoramiennego APPOINT-PNH, które porównano z wynikami badania APPEX (NCT05842486, badania obejmującego obserwacją pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania APPOINT-PNH, ale poddawanych leczeniu z wykorzystaniem inhibitora C5 w warunkach praktyki klinicznej Francji lub Wielkiej Brytanii). Dane pacjentów z badania APPEX zostały skorygowane (poprzez odpowiednie wagi)

Ze stanu	Do stanu		
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	„Wymagane transfuzje”

W analizie wrażliwości uwzględniono analogiczne dane opracowane dla progu anemii wynoszącego 10 mg/dl, zgodnie z kryteriami włączenia do badań dla wnioskowanej technologii.

3.5.2. RYZYKO PRZEŁOMU HEMOLITYCZNEGO I MODYFIKACJA SCHEMATU LECZENIA

Ryzyko przełomu hemolitycznego (BTH) definiowane jako zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) o co najmniej 2-krotnie względem górnej granicy normy określono wykorzystując dane z badań uwzględnione w modelu skorygowanym zgodnie z uwagami analityków NICE [43].

Uwzględniono dostępne dane z okresu 48 tygodni obserwacji [43].

Tabela 4. Ryzyko BTH w trakcie 48-tygodniowej terapii wg ekspertów NICE [43] na podstawie dostępnych danych z badań dla poszczególnych interwencji.

	I linia leczenia	Anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5
Iptakopan	5%	11%
Ekulizumab	21%	67%
Rawulizumab	8%	67%
Pegcetakoplan	Nie dotyczy	13%

Na podstawie ww. danych skalkulowano średnie ryzyko BTH w cyklu i modelowano możliwość jego wystąpienia w całym okresie leczenia; przyjęto, że wszyscy pacjenci z BTH będą poddawani leczeniu.

Prawdopodobieństwa BTH odniesiono do wszystkich żyjących pacjentów, niezależnie od stanu w jakim się znajdowali chorzy. Przyjęto, że na prawdopodobieństwo wystąpienia BTH nie mają bezpośredniego wpływu zmiany dawkowania/częstotliwości dawkowania.

3.5.3. RYZYKO PRZEŁADOWANIA ŻELAZEM

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5.4. PRAWDOPODOBIENSTWO ZGONU

Jako bazowe ryzyko zgonu uwzględniono dane dotyczące zależnego od wieku i płci ryzyka zgonu osoby z populacji generalnej Polski w 2023 roku [46].

Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.

wiek	Mężczyzna	Kobieta
0	0,00412	0,00314
1	0,00024	0,00019
2	0,00019	0,00016
3	0,00015	0,00014
4	0,00013	0,00012

wiek	Mężczyzna	Kobieta
5	0,00011	0,00011
6	0,00010	0,00010
7	0,00009	0,00010
8	0,00009	0,00010
9	0,00010	0,00010
10	0,00010	0,00011
11	0,00011	0,00012
12	0,00013	0,00013
13	0,00015	0,00014
14	0,00019	0,00016
15	0,00024	0,00018
16	0,00031	0,00020
17	0,00039	0,00023
18	0,00048	0,00025
19	0,00058	0,00026
20	0,00066	0,00028
21	0,00074	0,00028
22	0,00080	0,00029
23	0,00085	0,00029
24	0,00090	0,00030
25	0,00095	0,00030
26	0,00100	0,00031
27	0,00106	0,00032
28	0,00112	0,00033
29	0,00119	0,00035
30	0,00126	0,00037
31	0,00134	0,00040
32	0,00143	0,00043
33	0,00153	0,00047
34	0,00164	0,00052
35	0,00177	0,00057
36	0,00191	0,00061
37	0,00206	0,00067
38	0,00222	0,00072
39	0,00238	0,00077
40	0,00254	0,00083
41	0,00272	0,00089
42	0,00291	0,00097
43	0,00313	0,00105
44	0,00338	0,00115
45	0,00367	0,00127
46	0,00400	0,00141
47	0,00437	0,00156
48	0,00479	0,00174
49	0,00525	0,00193
50	0,00575	0,00215

wiek	Mężczyzna	Kobieta
51	0,00629	0,00238
52	0,00689	0,00264
53	0,00755	0,00291
54	0,00828	0,00321
55	0,00907	0,00354
56	0,00993	0,00390
57	0,01087	0,00430
58	0,01190	0,00476
59	0,01302	0,00528
60	0,01426	0,00588
61	0,01564	0,00655
62	0,01717	0,00728
63	0,01886	0,00808
64	0,02066	0,00892
65	0,02254	0,00981
66	0,02446	0,01076
67	0,02640	0,01178
68	0,02832	0,01291
69	0,03029	0,01417
70	0,03234	0,01557
71	0,03454	0,01715
72	0,03693	0,01891
73	0,03961	0,02087
74	0,04260	0,02303
75	0,04593	0,02541
76	0,04962	0,02807
77	0,05375	0,03109
78	0,05831	0,03451
79	0,06339	0,03846
80	0,06914	0,04309
81	0,07571	0,04853
82	0,08318	0,05486
83	0,09176	0,06231
84	0,10141	0,07089
85	0,11203	0,08058
86	0,12345	0,09130
87	0,13550	0,10303
88	0,14792	0,11554
89	0,16071	0,12884
90	0,17387	0,14294
91	0,18744	0,15788
92	0,20148	0,17364
93	0,21602	0,19025
94	0,23100	0,20761
95	0,24637	0,22563

wiek	Mężczyzna	Kobieta
96	0,26204	0,24417
97	0,27794	0,26308
98	0,29398	0,28220
99	0,31007	0,30138
100	0,32612	0,32044

Przyjęto, że ze względu na ciągłe leczenie z wykorzystaniem co najmniej monoterapii inhibitorami C5, pacjenci z analizowanej populacji będą mieli ryzyko zgonu na poziomie osób z populacji generalnej Polski (brak zwiększenia ryzyka zgonu wynikającego z PNH).

3.5.5. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentów z PNH (por. rozdział 12.1.). Zidentyfikowano 4 źródła danych (przedstawione w 8 rekordach):

- [REDACTED]
- wagi użyteczności (EORTC QLQ-C30 mapowany do EQ-5D z wykorzystaniem opublikowanego algorytmu [80]) określone na podstawie danych pacjentów z badania PEGASUS (dane wykorzystywane w innych modelach analizy ekonomicznej dla wnioskowanej technologii [53], [68], [69], [73]) – dane wykorzystywane w przedkładanej AOTMiT analizie dla pegcetakoplanu [53];
- wyniki badania określające preferencje społeczne niektórych stanów zdrowia pacjentów z PNH (metoda DCE, ang. *Discrete Choice Experiment*) w celu określenia redukcji użyteczności wynikającej z tych stanów [74], [75];
- wyniki badania z praktyki klinicznej w Chinach [42] obrazujące średnie wagi użyteczności wśród pacjentów z PNH (np. pacjentów z anemią i pacjentów bez anemii z wagą użyteczności odpowiednio: 0,73 i 0,82).

Użyteczności stanów zdrowia z publikacji [42], [74] i [75] nie były adekwatne do stanów zdrowia wykorzystywanych w niniejszej analizie. Dane z badania PEGASUS obrazowały wagi użyteczności mapowane z EORTC QLQ-C30 i dotyczyły wyłącznie pacjentów z anemią w trakcie stosowania inhibitorów C5.

Mając powyższe na uwadze w opracowaniu uwzględniono założenia modelu oryginalnego (dane EQ-5D z badań APPOINT-PNH i APPLY-PNH). Wariant analizy oparty na wynikach badania PEGASUS testowano w analizie wrażliwości.

3.5.5.1. WAGI UŻYTECZNOŚCI STANÓW

W modelu oryginalnym uwzględniono wagi użyteczności określone przy użyciu indywidualnych danych pacjentów obserwowanych do 24. tygodnia w badaniach APPOINT-PNH i APPLY-PNH. Obydwa badania uwzględniały dane EQ-5D przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L. Odpowiedzi z kwestionariusza EQ-5D-5L zostały zmapowane na wag użyteczności określonych z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-3L przy użyciu algorytmu opisanego w [94] i następnie skalkulowano na indeksy EQ-5D oparte na taryfach brytyjskich [95]. Polski przedstawiciel firmy oraz autorzy adaptacji nie dysponowali dostępem do indywidualnych danych pacjentów i tym samym nie było możliwe przeprowadzenie oceny wag użyteczności przy uwzględnieniu polskich taryf. Tym samym w analizie uwzględniono dane EQ-5D-3L z normami brytyjskimi (brak danych umożliwiających uwzględnienie norm polskich).

Do danych EQ-5D pacjentów z badań APPOINT-PNH i APPLY-PNH dopasowano uogólniony model liniowy. Testowano zmienne obrazujące stan kliniczny, rodzaj leczenia (iptakopan vs inhibitor C5), wejściowa waga użyteczności, moment pomiaru i źródło danych (badanie APPOINT-PNH lub badanie APPLY-PNH).

Przeprowadzono analizy różniące się definicją stanów (próg anemii równy 10,5 lub 10 mg/dl) oraz źródłem danych (EQ-5D vs mapowane wagi użyteczności z EORTC QLQ-C30).

W ramach wszystkich analiz wykazano, że rodzaj leczenia jak i również wejściowa waga użyteczności mają istotny wpływ na wagę użyteczności osiąganą w danym momencie przez pacjentów obserwowanych w badaniach APPOINT-PNH i APPLY-PNH.

Co więcej wykazano, że brak jest istotnej różnicy w wadze użyteczności między danymi pacjentów leczonych iptakopanem w obrębie poszczególnych badań. Na tej podstawie uznano, że również w I linii leczenia będzie obserwowana wyższa waga użyteczności pacjentów stosujących iptakopan względem inhibitora C5.

Wyniki modelu dotyczącego analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Istotność wpływu poszczególnych zmiennych na wagi użyteczności (EQ-5D, anemia <10,5 mg/dl).

	średnia (SE)	95% CI
Wyraz wolny	0,790 (0,028)	0,735, 0,845

	średnia (SE)	95% CI

Zaobserwowano, że mapowanie wyników EORTC QLQ-C30 do EQ-5D (czyli algorytm wykorzystywany do oceny użyteczności stanów w modelu dla pegcetakoplanu) wiąże się z uzyskaniem znacznie niższych wag użyteczności niż w przypadku bezpośrednich pomiarów EQ-5D wśród pacjentów (tabela poniżej).

Tabela 7. Wagi użyteczności uwzględnione w opracowaniu.

Stan	APPOINT-PNH i APPLY-PNH (regresja EQ-5D)*	APPOINT-PNH i APPLY-PNH (regresja EQ-5D, 10 mg/dl)**	APPOINT-PNH i APPLY-PNH (mapowanie [80], regresja)	APPOINT-PNH i APPLY-PNH (średnie dla stanów; EQ-5D)***	PEGASUS [53], [68], [69]** (mapowanie [80])	PEGASUS [73]** (nowe mapowanie)
Iptakopan (przypisano również pacjentom stosującym pegcetakoplan)						

* analiza podstawowa; ** próg niedokrwistości na poziomie 10 mg/dl w miejsce 10,5 mg/dl; *** brak podwyższonej wagi użyteczności w trakcie stosowania iptakopan vs inhibitor C5.

3.5.5.2. WAGA UŻYTECZNOŚCI ZALEŻNA OD DROGI I CZĘSTOTLIWOŚCI PODAWANIA

W analizie podstawowej pominięto tzw. *process utility*. Niemniej jednak częściowo aspekt ten wpłynąć mógł na wyższą wagę użyteczności pacjentów stosujących iptakopan względem inhibitora C5.

Tym samym w niniejszej analizie nie uwzględniono dodatkowego wpływu drogi podawania i częstotliwości podawania analizowanych leków jak np. w przypadku analizy dla pegcetakoplanu (redukcja wagi użyteczności podawania dożylnego na poziomie 0,025 [53]) czy analiz dla rawulizumabu [52].

3.5.5.3. WPŁYW PRZEŁOMU HEMOLITYCZNEGO NA WAGĘ UŻYTECZNOŚCI

Wpływ przełomu hemolitycznego na wagę użyteczności określono zgodnie z założeniami analizy dla NICE [43] (redukcja wagi użyteczności o 0,11 przez 14 dni), która z kolei odzwierciedlała zaakceptowane przez NICE założenia analizy dla rawulizumabu.

Uwzględniono bardziej konserwatywne podejście do oceny wpływu BTH, gdyż zgodnie z innymi wynikami badań dla rawulizumabu (szczegóły w analizach dla rawulizumabu [52]; dane prezentowane w analizie [78]) zmiana wagi użyteczności w wyniku BTH wynosi -0,40 (SE=0,03). Z drugiej strony efekt ten mógł być częściowo uwzględniony w wyższej wadze użyteczności pacjentów stosujących iptakopan względem tych stosujących inhibitora C5.

3.5.5.4. WPŁYW PRZEŁADOWANIA ŻELAZEM NA WAGĘ UŻYTECZNOŚCI

W analizie przyjęto, że przeciążenie żelazem i leczenie chelatującą nie jest związane ze zmianą jakości życia. W analizie dla pegcetakoplanu [53] przyjęto, że terapia chelatującą jest związana ze zmianą wagi użyteczności na poziomie -0,03, zgodnie z założeniami analizy [79]. Niemniej jednak w analizie podstawowej uwzględniono wyższe wagi użyteczności iptakopanu względem inhibitora C5. W ramach tego dodatkowego efektu może być już uwzględniona poprawa jakości życia wynikające z braku konieczności przeprowadzenia terapii chelatującej i/lub zmniejszonego prawdopodobieństwa wystąpienia przeładowania żelazem.

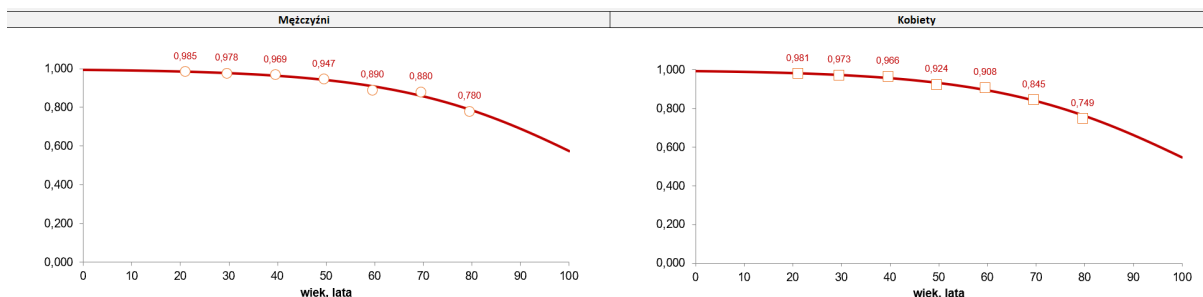
3.5.5. WPŁYW WIEKU PACJENTA NA WAGĘ UŻYTECZNOŚCI

Mając na uwadze długi horyzont czasowy w opracowaniu uwzględniono również wpływ starzenia się obserwowanej kohorty na wysokość wag użyteczności; uwzględniono w tym celu zależne od wieku lub płci wagi użyteczności osób z populacji ogólnej Polski [47].

Tabela 8. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].

Grupa wieku	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,985	0,981
25-34	0,978	0,973
35-44	0,969	0,966
45-54	0,947	0,924
55-64	0,890	0,908
65-74	0,880	0,845
75+	0,780	0,749

Dane z tabeli powyżej poddano inter- i ekstrapolacji w celu uzyskania bardziej precyzyjnych zmian wag użyteczności z wiekiem (rysunek poniżej).



Rysunek 2. Zależność wagi użyteczności od wieku osoby z populacji generalnej Polski. Na podstawie danych z badania [47].

W analizie wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia zmian wyłącznie w grupach wieku (brak zmiany wagi użyteczności w zakresie wieku wewnątrz grupy wieku raportowanej w [47]).

3.5.6. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.7. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA).

Model zawiera nowe funkcje dynamicznych zakresów komórek. Może nie działać poprawnie w programie Excel w wersji 15 i wcześniejszych (zalecana jest aktualna wersja programu Excel dla kompilacji Microsoft 365).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływającego na wyniki analizy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach APPOINT-PNH, APPLY-PNH i PEGASUS, przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii skalkulowany przy uwzględnieniu sugerowanych cen zbytu netto oraz zapisów ustawy o refundacji [30].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- wariant bez RSS, uwzględniający sugerowaną do Wykazu cenę wnioskowanej technologii oraz
- wariant z RSS, [REDACTED]

Koszt pozostałych leków określono na podstawie: danych NFZ z 2023 roku [71], [72] (koszt rawulizumabu), średniego kosztu ekulizumabu w czerwcu 2024 roku [70], średniego kosztu leków pod postacią tabletek zawierających 1,5 lub 1 mln j.m substancji czynnej *Phenoxymethylpenicillinum* [37], [71], średniego kosztu opakowania leku Desferal® (*Deferoxamine Mesilate*) [38], [39] oraz kosztu

pegcetakoplanu określonego na podstawie danych NFZ z 2023 roku [71], [72] (określoną na okres wrzesień – grudzień 83,5% redukcję ceny pegcetakoplanu względem ceny oficjalnej przypisano w trakcie pierwszych 2 miesięcy leczenia) oraz wyników przetargu z 2024 roku [49] (określoną na podstawie wyników przetargu 5,7% redukcję ceny pegcetakoplanu względem ceny oficjalnej przypisano kolejnym miesiącom leczenia).

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [58]-[64] (wrzesień 2024).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

W opracowaniu uwzględniono następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

Dane kosztowe określone w ramach ww. algorytmu następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze: „PL_Data”, „Drug Costs”, „Administration” i „Resource Use”).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z PNH w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano we wrześniu 2024 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.

W Polsce nie są publikowane szczegółowe informacje na temat kosztu punktu rozliczeniowego między świadczeniodawcami a NFZ. Tym samym w opracowaniu uwzględniono koszt punktu określony na podstawie informacji dotyczących świadczeniodawców o najwyższym kontrakcie na dany zakres świadczeń w 2024 roku (dane z Informatora o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>). Uwzględnione koszty przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Koszt punktu produktów rozliczeniowych.

Zakres świadczeń	Koszt punktu	Uwagi
Leczenie szpitalne - program B.96.	1,70 PLN	zakres: 03.0000.396.02. PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH Z NOCĄ NAPADOWĄ HEMOGLOBINURIĄ (PNH)
AOS	1,68 PLN	zakres: 02.1070.001.02 ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE HEMATOLOGII
Leczenie szpitalne - JGP	1,66 PLN	zakres: 03.4070.130.02 HEMATOLOGIA - HOSPITALIZACJA - S21,S22,S23,PZS01,PZS02,PZS03
Leczenie szpitalne – dodatkowe świadczenia	1,66 PLN	j.w.

Mając na uwadze, iż przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości dla wszystkich danych kosztowych, testując ich wpływ na wyniki w bardzo szerokim zakresie ($\pm 100\%$ wartości podstawowej, tj. od 0 PLN do dwukrotnie wyższej kwoty niż w analizie podstawowej), nie przeprowadzono dodatkowo analiz wrażliwości dla kosztu punktu dla poszczególnych zakresów świadczeń.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „Dane PL” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 10. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

nr JGP	kod	Nazwa	Koszt, PLN	Źródło	Wycena punktowa	Koszt punktu
	5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	827,42 PLN	[60]	486,72	1,70 PLN
	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu				
	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	183,87 PLN	[60]	108,16	1,70 PLN
	5.08.07.0000023	kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	574,60 PLN	[60]	338	1,70 PLN
	5.08.08.0000106	Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią – ekulizumab, pegcetakoplan	6 941,10 PLN	[61]	4083	1,70 PLN
	5.08.08.0000214	Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią – 1 rok terapii - rawulizumab	6 941,10 PLN	[61]	4083	1,70 PLN

nr JGP	kod	Nazwa	Koszt, PLN	Źródło	Wycena punktowa	Koszt punktu
	5.08.08.0000215	Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią – 2 i kolejny rok terapii - rawulizumab	2 823,70 PLN	[61]	1661	1,70 PLN
	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	126,00 PLN	[59]	75	1,68 PLN
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	4 960,08 PLN	[62]	2988	1,66 PLN
	5.52.01.0001565	Pobyt do wykonania upustu krwi w przebiegu chorób krwi i narządów krwiotwórczych	365,20 PLN	[63]	220	1,66 PLN
	5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	448,20 PLN	[63]	270	1,66 PLN
	5.53.01.0001478	Intensywna hemodializa	537,84 PLN	[64]	324	1,66 PLN
	5.53.01.0001515	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy.	1 744,66 PLN	[64]	1051	1,66 PLN
	5.53.01.0001513	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy.	458,16 PLN	[64]	276	1,66 PLN
	5.53.01.0005019	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 19 pkt	1 412,13 PLN	[58]	850,68	1,66 PLN
	5.53.01.0005020	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 20 pkt	1 517,16 PLN	[58]	913,95	1,66 PLN
	5.53.01.0005021	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 21 pkt	1 623,99 PLN	[58]	978,31	1,66 PLN
	5.53.01.0005022	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 22 pkt	1 733,50 PLN	[58]	1044,28	1,66 PLN
	5.53.01.0005023	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 23 pkt	1 846,63 PLN	[58]	1112,43	1,66 PLN
	5.53.01.0005024	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 24 pkt	1 962,44 PLN	[58]	1182,19	1,66 PLN
	5.53.01.0005025	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 25 pkt	2 081,84 PLN	[58]	1254,12	1,66 PLN
	5.53.01.0005026	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 26 pkt	2 204,81 PLN	[58]	1328,2	1,66 PLN
	5.53.01.0005027	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 27 pkt	2 332,30 PLN	[58]	1405	1,66 PLN
	5.53.01.0005028	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 28 pkt	2 463,37 PLN	[58]	1483,96	1,66 PLN
	5.53.01.0005029	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 29 pkt	2 599,83 PLN	[58]	1566,16	1,66 PLN

nr JGP	kod	Nazwa	Koszt, PLN	Źródło	Wycena punktowa	Koszt punktu
	5.53.01.0005030	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 30 pkt	2 741,66 PLN	[58]	1651,6	1,66 PLN
	5.53.01.0005031	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 31 pkt	2 887,99 PLN	[58]	1739,75	1,66 PLN
	5.53.01.0005032	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 32 pkt	3 040,61 PLN	[58]	1831,69	1,66 PLN
	5.53.01.0005033	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 33 pkt	3 199,50 PLN	[58]	1927,41	1,66 PLN
	5.53.01.0005034	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 34 pkt	3 364,69 PLN	[58]	2026,92	1,66 PLN
	5.53.01.0005035	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 35 pkt	3 537,05 PLN	[58]	2130,75	1,66 PLN
	5.53.01.0005036	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 36 pkt	3 717,49 PLN	[58]	2239,45	1,66 PLN
	5.53.01.0005037	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 37 pkt	3 905,12 PLN	[58]	2352,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005038	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 38 pkt	4 100,81 PLN	[58]	2470,37	1,66 PLN
	5.53.01.0005039	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 39 pkt	4 305,51 PLN	[58]	2593,68	1,66 PLN
	5.53.01.0005040	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 40 pkt	4 519,17 PLN	[58]	2722,39	1,66 PLN
	5.53.01.0005041	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 41 pkt	4 741,81 PLN	[58]	2856,51	1,66 PLN
	5.53.01.0005042	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 42 pkt	4 976,10 PLN	[58]	2997,65	1,66 PLN
	5.53.01.0005043	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 43 pkt	5 220,29 PLN	[58]	3144,75	1,66 PLN
	5.53.01.0005044	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 44 pkt	5 475,24 PLN	[58]	3298,34	1,66 PLN
	5.53.01.0005045	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 45 pkt	5 741,87 PLN	[58]	3458,96	1,66 PLN
	5.53.01.0005046	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 46 pkt	6 021,07 PLN	[58]	3627,15	1,66 PLN
	5.53.01.0005047	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 47 pkt	6 313,73 PLN	[58]	3803,45	1,66 PLN
	5.53.01.0005048	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 48 pkt	6 618,95 PLN	[58]	3987,32	1,66 PLN

nr JGP	kod	Nazwa	Koszt, PLN	Źródło	Wycena punktowa	Koszt punktu
	5.53.01.0005049	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 49 pkt	6 937,64 PLN	[58]	4179,3	1,66 PLN
	5.53.01.0005050	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 50 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005051	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 51 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005052	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 52 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005053	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 53 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005054	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 54 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005055	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 55 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005056	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 56 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005057	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 57 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005058	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 58 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005059	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 59 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005060	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 60 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005061	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 61 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005062	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 62 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005063	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 63 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005064	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 64 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005065	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 65 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005066	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 66 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN

nr JGP	kod	Nazwa	Koszt, PLN	Źródło	Wycena punktowa	Koszt punktu
	5.53.01.0005067	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 67 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005068	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 68 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005069	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 69 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005070	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 70 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005071	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 71 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005072	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 72 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005073	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 73 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005074	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 74 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005075	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 75 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005076	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 76 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0005077	Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 77 pkt	7 271,60 PLN	[58]	4380,48	1,66 PLN
	5.53.01.0006016	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 16 pkt	<i>tylko wśród dzieci</i>	[58]	<i>wykluczono</i>	1,66 PLN
	5.53.01.0006017	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 17 pkt	<i>tylko wśród dzieci</i>	[58]	<i>wykluczono</i>	1,66 PLN
	5.53.01.0006018	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 18 pkt	<i>tylko wśród dzieci</i>	[58]	<i>wykluczono</i>	1,66 PLN
	5.53.01.0006019	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 19 pkt	1 581,80 PLN	[58]	952,89	1,66 PLN
	5.53.01.0006020	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 20 pkt	1 698,50 PLN	[58]	1023,19	1,66 PLN
	5.53.01.0006021	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 21 pkt	1 818,80 PLN	[58]	1095,66	1,66 PLN
	5.53.01.0006022	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena	1 941,79 PLN	[58]	1169,75	1,66 PLN

nr JGP	kod	Nazwa	Koszt, PLN	Źródło	Wycena punktowa	Koszt punktu
		według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 22 pkt				
	5.53.01.0006023	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 23 pkt	2 068,36 PLN	[58]	1246	1,66 PLN
	5.53.01.0006024	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 24 pkt	2 197,64 PLN	[58]	1323,88	1,66 PLN
	5.53.01.0006025	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 25 pkt	2 331,40 PLN	[58]	1404,46	1,66 PLN
	5.53.01.0006026	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 26 pkt	2 469,65 PLN	[58]	1487,74	1,66 PLN
	5.53.01.0006027	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 27 pkt	2 611,50 PLN	[58]	1573,19	1,66 PLN
	5.53.01.0006028	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 28 pkt	2 759,62 PLN	[58]	1662,42	1,66 PLN
	5.53.01.0006029	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 29 pkt	2 912,24 PLN	[58]	1754,36	1,66 PLN
	5.53.01.0006030	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 30 pkt	3 070,24 PLN	[58]	1849,54	1,66 PLN
	5.53.01.0006031	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 31 pkt	3 234,51 PLN	[58]	1948,5	1,66 PLN
	5.53.01.0006032	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 32 pkt	3 405,99 PLN	[58]	2051,8	1,66 PLN
	5.53.01.0006033	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 33 pkt	3 583,72 PLN	[58]	2158,87	1,66 PLN
	5.53.01.0006034	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 34 pkt	3 768,66 PLN	[58]	2270,28	1,66 PLN
	5.53.01.0006035	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 35 pkt	3 961,67 PLN	[58]	2386,55	1,66 PLN
	5.53.01.0006036	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 36 pkt	4 162,77 PLN	[58]	2507,69	1,66 PLN

nr JGP	kod	Nazwa	Koszt, PLN	Źródło	Wycena punktowa	Koszt punktu
	5.53.01.0006037	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 37 pkt	4 372,84 PLN	[58]	2634,24	1,66 PLN
	5.53.01.0006038	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 38 pkt	4 592,77 PLN	[58]	2766,73	1,66 PLN
	5.53.01.0006039	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 39 pkt	4 821,70 PLN	[58]	2904,64	1,66 PLN
	5.53.01.0006040	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 40 pkt	5 061,39 PLN	[58]	3049,03	1,66 PLN
	5.53.01.0006041	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 41 pkt	5 310,95 PLN	[58]	3199,37	1,66 PLN
	5.53.01.0006042	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 42 pkt	5 573,10 PLN	[58]	3357,29	1,66 PLN
	5.53.01.0006043	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 43 pkt	5 846,01 PLN	[58]	3521,69	1,66 PLN
	5.53.01.0006044	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 44 pkt	6 132,37 PLN	[58]	3694,2	1,66 PLN
	5.53.01.0006045	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 45 pkt	6 431,32 PLN	[58]	3874,29	1,66 PLN
	5.53.01.0006046	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 46 pkt	6 743,73 PLN	[58]	4062,49	1,66 PLN
	5.53.01.0006047	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 47 pkt	7 071,40 PLN	[58]	4259,88	1,66 PLN
	5.53.01.0006048	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 48 pkt	7 412,55 PLN	[58]	4465,39	1,66 PLN
	5.53.01.0006049	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 49 pkt	7 770,73 PLN	[58]	4681,16	1,66 PLN
	5.53.01.0006050	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 50 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006051	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN

nr JGP	kod	Nazwa	Koszt, PLN	Źródło	Wycena punktowa	Koszt punktu
		według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 51 pkt				
	5.53.01.0006052	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 52 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006053	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 53 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006054	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 54 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006055	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 55 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006056	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 56 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006057	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 57 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006058	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 58 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006059	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 59 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006060	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 60 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006061	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 61 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006062	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 62 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006063	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 63 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006064	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 64 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006065	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 65 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN

nr JGP	kod	Nazwa	Koszt, PLN	Źródło	Wycena punktowa	Koszt punktu
	5.53.01.0006066	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 66 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006067	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 67 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006068	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 68 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006069	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 69 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006070	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 70 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006071	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 71 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006072	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 72 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006073	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 73 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006074	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 74 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006075	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 75 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006076	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 76 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN
	5.53.01.0006077	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 77 pkt	8 144,19 PLN	[58]	4906,14	1,66 PLN

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe leków refundowanych przedstawione poniżej.

Tabela 11. Uwzględnione koszty jednostkowe leków.

Lek	Jednostka	Koszt jednostki	Źródło
Ekulizumab	1 mg	43,85 PLN	czerwiec 2024 [70]
Rawulizumab	1 mg	48,53 PLN	2023 rok [71], [72]
Phenoxymethylpenicillinum (1 lub 1,5 mln j.m. w tabl.)	1 mln j.m	1,04 PLN*	[37], [54]
Pegcetakoplan	1 fiolka (1 080 mg)	Oficjalny koszt: 18 379,76 PLN	[37]
		Redukcja w 2023 (od września): 83,5%**	2023 rok [71], [72]
		Redukcja w 2024: 5,7%	Przetarg w 2024 roku [49]
Desferal® (Deferoxamine Mesilate)	Opakowanie 10 fiolek po 500 mg	241,15 PLN***	średnia cena z [38] i [39]

* pominięto odpłatność pacjenta na poziomie około 0,08 PLN (koszt nieistotnie wpływający na sumaryczne koszty i nie wpływający na koszty inkrementalne);
** przypisano przez 2 pierwsze miesiące leczenia (lek refundowany od września; wykorzystany w programie przez okres od 1 do maksymalnie 4 miesiące);
*** przyjęto bezpośrednie finansowanie leku przez płatnika publicznego (w praktyce lek finansowany pośrednio, w ramach kosztu świadczeń pobytowych w szpitalu)

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego FABHALTA® w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej (por. rozdział 2.1).

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

Tabela 12. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego FABHALTA® (56 kapsulek po 200 mg).

	Bez RSS	Z RSS
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa (por. rozdział 2.1.)	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatne (0%)	
Cena zbytu netto*		
Urzędowa cena zbytu (VAT 8%)		
Cena hurtowa brutto (6% marża hurtowa, od 0,50 PLN do 2 000 PLN)		
Limit finansowania		
Kwota refundacji NFZ		
Odpłatność świadczeniobiorcy	0 PLN	0 PLN

3.6.3. KOSZT WYDAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA

Zgodnie z założeniami analogicznej analizy uprzednio przedkładanej AOTMiT [53], w opracowaniu uwzględniono koszt podawania leków dożylnych (ekulizumabu i rawulizumabu) na poziomie średniego, obserwowanego w praktyce kosztu. Uwzględniono dane NFZ prezentowane w AWA dla rawulizumabu [52], wskazujące odsetek rozliczania podania ekulizumabu na poziomie: 80,1% hospitalizacja jednodniowa; 15,92% porada ambulatoryjna; u pozostałych – inne produkty rozliczeniowe.

W gronie wybranych produktów rozliczeniowych 83,4% stanowiła hospitalizacja jednodniowa (5.08.07.0000001 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”; 486,72 pkt [60]) oraz 16,6% - porada ambulatoryjna (5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, 108,16 pkt [60]). Wypadkowy koszt podawania inhibitora C5 ustalono na poziomie 720,59 PLN.

W przypadku iptakopanu podawanego doustnie oraz pegcetakoplanu podawanego podskórnie uwzględniono koszt podawania na poziomie kosztu porady ambulatoryjnej („przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, 5.08.07.0000004; 108,16 pkt [60]; 183,87 PLN) co 28 dni, zgodnie z założeniami AWA dla pegcetakoplanu [53].

Wśród wszystkich pacjentów rozpoczynających nowe leczenie (I linia leczenia : wszystkie interwencje; anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5: tylko pegcetakoplan i iptakopan) uwzględniono dodatkowo koszt kwalifikacji do programu (5.08.07.0000023 „kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności”, 338,00 pkt [60]) oraz jednodniowego pobytu pacjenta w szpitalu (5.08.07.0000001 „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”; 486,72 pkt [60]) w celu sfinansowania i przeprowadzenia wszystkich badań i przygotowania (np. przeprowadzenia wymaganych szczepień) przed rozpoczęciem leczenia (łącznie koszt 1 402,02 PLN).

Kosztu tego nie uwzględniono w przypadku kontynuacji leczenia inhibitorem C5 wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5.

Mając na uwadze podobny zakres świadczeń diagnostycznych w proponowanym programie lekowym dla wnioskowanej technologii oraz programie B.96. wśród pacjentów z PNH, roczny ryczałt za diagnostykę w proponowanym programie lekowym wyznaczono na poziomie: 4 083 pkt (6 941,10 PLN), tj. wyceny świadczenia 5.08.08.0000106, „Diagnostyka w programie leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii – ekulizumab, pegcetakoplan” i świadczenia 5.08.08.0000214, „Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią – 1 rok terapii – rawulizumab” [61] wśród pacjentów stosujących ekulizumab, pegcetakoplan i rawulizumab (tylko w 1. roku leczenia) lub 1 661,00 pkt (2 823,70 PLN), tj. wyceny świadczenia 5.08.08.0000215 „Diagnostyka w programie leczenia chorych z nocną napadową hemoglobinurią – 2 i kolejny rok terapii – rawulizumab” [61] wśród pacjentów kontynuujących leczenie rawulizumabem przez co najmniej rok.

3.6.4. KOSZT LEKÓW Z PROGRAMU B.96

Koszt rawulizumabu określono na podstawie danych NFZ z 2023 roku [71], [72]. Średni efektywny koszt rawulizumabu wyniósł 48,53 PLN za 1 mg.

Koszt ekulizumabu określono na podstawie średniego kosztu ekulizumabu w czerwcu 2024 roku [70]. Wyniósł on 43,85 PLN za 1 mg ekulizumabu.

Koszt pegcetakoplanu określono na podstawie oficjalnego limitu finansowania poszczególnych prezentacji leku Aspaveli® (18 379,76 PLN za fiolkę zawierającą 1 080 mg pegcetakoplanu) [37] oraz dostępnych danych na temat efektywnego kosztu tego leku [49], [71], [72].

Zestawienie danych NFZ sugeruje, że w okresie od objęcia refundacją pegcetakoplanu (1 września 2023 roku) do końca 2023 roku zrefundowano 66 960 mg pegcetakoplanu [72] przy koszcie z perspektywy płatnika publicznego wynoszącym 188 475,34 PLN [71].

Przedstawione dane oznaczają 83,5% redukcję względem kosztu oficjalnego pegcetakoplanu.

Ponadto zidentyfikowano wyniki jednego przetargu [49], które wskazują na redukcję kosztu pegcetakoplanu na poziomie 5,7% względem kosztu oficjalnego.

Mając na uwadze, iż pegcetakoplan nie był dostępny we wszystkich ośrodkach od samego początku refundacji (np. opóźnienia związane z wpisaniem leku do programu przez NFZ, opóźnienia związane z dostawą leku do ośrodka), a średni okres stosowania leku na pacjenta w 2023 roku wyniósł około 5,17 tygodnia (66 960 mg / 1 080 mg w fiołce / 6 pacjentów [72] / 2 fiołki na tydzień) w analizie przyjęto,

że przez pierwsze 2 cykle leczenia (8 tygodni) pegcetakoplan jest refundowany z 83,5% redukcją względem kosztu oficjalnego. W kolejnych cyklach redukcja kosztu wyniesie 5,7%, zgodnie z wynikami opublikowanego przetargu [49].

3.6.5. KOSZT LECZENIA POWIKŁAŃ I ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Przeładowanie żelazem

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego oraz analiz dla pegcetakoplanu [53] w ramach analizy podstawowej uwzględniono koszt leków chelatujących żelazo przy ocenie kosztu przetoczeń w grupie pacjentów kontynuujących stosowanie inhibitorów C5. Leki te nie są bezpośrednio finansowane ze środków publicznych. Niemniej jednak uwzględniono koszt leczenia deferoksaminy (Desferal), który ustalono na poziomie średnich cen w Polsce raportowanych przez portale Medycyna Praktyczna (272,11 PLN za opakowanie 10 fiolek po 500 mg) [38] i PHARMINDEX (210,18 PLN za opakowanie 10 fiolek po 500 mg) [39]. W ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono średnią z ww. cen wynoszącą 241,15 PLN. Przyjęto podawanie deferoksaminy w dawce 35 mg na kg masy ciała na dobę (koszt terapii na poziomie **3 348,68 PLN na cykl** przy średniej masie ciał pacjentów z badań APPOINT-PNH i APPLY-PNH na poziomie 70,9 kg).

W przypadku wnioskowanej technologii oraz stosowania pegcetakoplanu koszt przeładowania żelazem określono na poziomie kosztu świadczenia 5.52.01.0001565 „Pobyt do wykonania upustu krwi w przebiegu chorób krwi i narządów krwiotwórczych” (220 pkt [63], 365,20 PLN).

Koszt przetoczeń

Koszt przetoczenia krwi ustalono na podstawie założeń analiz dla pegcetakoplanu przedkładanych AOTMiT [53], tj.:

- 22% jednostek rozliczanych w ramach świadczenia 5.53.01.0001515 „Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy” (1 051,00 pkt [67]);
- 78% jednostek rozliczanych w ramach świadczenia 5.53.01.0001513 „Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z aferezy” (276,00 pkt [67]);
- pobytu pacjenta w ośrodku medycznym w celu przetoczenia krwi na poziomie kosztu świadczenia 5.52.01.0001464 „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” (270,00 pkt [68]).

W stanie „Wymagane transfuzje” przyjęto jedno przetoczenie dawki terapeutycznej na cykl 4-tygodniowy [53]. Sumaryczny koszt wyniósł: **1 189,39 PLN/cykl**.

Koszt przełomu hemolitycznego

Koszt przypisywany pacjentom, u których wystąpiła przełomowa hemoliza przedstawiono poniżej.

Odsetki wykorzystania poszczególnych zasobów oraz ich liczba została określona podstawie założeń analizy dla pegcetakoplanu (dane z analizy przedkładanej NICE [65] z wyceną jak w analizach przedkładanych AOTMiT [53])

Tabela 13. Koszt przełomu hemolitycznego.

	Odsetek	Liczba [53]	Wycena (koszt jednostkowy)	Źródło wyceny
Ekulizumab	10% [43]	900 mg	n/a (43,85)	[70]
Hospitalizacja, oddział ogólny	15% [53]	1 pobyt	2 988,00 pkt (4 960,08 PLN)	JGP dla rozpoznania głównego D59.0 wg http://jgp.uhc.com.pl/doc/index.html - JGP S06 „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia” [62]
Intensywna terapia	1% [53]	1 dzień	850,68 pkt (1 412,13 PLN)	Minimalna wycena osobodnia pobytu dorosłego pacjenta [58]
Dializy	4% [53]	7 dni	324,00 pkt (537,84 PLN)	Produkt 5.53.01.0001478 „Intensywna hemodializa” [64]

Ustalono, że pacjent z epizodem BTH będzie generował średni koszt na poziomie 4 854,84 PLN.

3.6.6. KOSZT OPIEKI MEDYCZNEJ

Analogicznie jak w przypadku analizy dla pegcetakoplanu [53] w opracowaniu uwzględniono dodatkowy koszt opieki standardowej pacjenta pod postacią dodatkowych konsultacji hematologicznych z lekarzem oraz podstawowych badań krwi zleczanych w trakcie tych konsultacji.

Zużycie ww. zasobów medycznych oceniono na podstawie modelu oryginalnego [43] (2 konsultacja na cykl w przypadku przetoczeń krwi oraz 0,15 konsultacji na cykl w przypadku braku przetoczeń krwi); wycenę świadczeń określono jak w przypadku analizy dla pegcetakoplanu [53] (konsultacja w ramach AOS W12 z wyceną 75 pkt [59]; brak dodatkowego kosztu badań krwi – rozliczane w ramach W12).

Wypadkowy koszt opieki standardowej wyniósł: **252,00 PLN na cykl** w przypadku przetoczeń krwi oraz **18,90 PLN na cykl** w przypadku braku przetoczeń krwi

Dodatkowo uwzględniono koszt dodatkowej antybiotykoterapii na poziomie kosztu leków zawierających substancje czynną *Phenoxymethylpenicillinum* (leki z grupy „88.3, Penicylina do stosowania doustnego - penicylina fenoksymetylowa - stałe postacie farmaceutyczne” zawierające 1 lub 1,5 mln j.m. w tabletkach

[37]). Ustalono, że koszt tego leczenia wynosi **2,09 PLN na dobę** (1 mln j.m. dwa razy na dobę zgodnie z założeniami modelu oryginalnego).

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz dwukrotnie wyższych niż w analizie podstawowej przy ocenie wpływu, dopełniającego do poprzedniego scenariusza, wzrostu stóp dyskontowych (testując w scenariuszach zmianę $\pm 100\%$ wartości podstawowych).

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Horyzont czasowy: 1 - 90 lat	1
DSA 02		90
DSA 03	Stopy dyskontowe: $\pm 100\%$	-100% (stopy = 0%)
DSA 04		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 05	Brak korekty połowy cyklu	
DSA 06	Brak kosztu podawania, monitorowania i kwalifikacji	
DSA 07	Brak kosztu opieki standardowej	
DSA 08	Brak kosztu zdarzeń (BTH)	
DSA 09	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI
DSA 10		95% UCI
DSA 11	Brak modelowanej dyskontynuacji leczenia	
DSA 12	Pacjenci poddawani przetoczeniom na początku leczenia	
DSA 13	Próg anemii Hb = 10 mg/dl	
DSA 14	Brak różnic w skuteczności vs pegcetakoplan	

Nr	Opis	
DSA 15	Wagi użyteczności: takie same dla wszystkich interwencji	
DSA 16	Wagi użyteczności: na podstawie mapowanych danych EORTC QLQ-C30	
DSA 17	Wagi użyteczności: dane z badania PEGASUS	
DSA 18	Ryzyko dyskontynuacji: 95% CI	95% LCI
DSA 19		95% UCI
DSA 20	Wagi użyteczności: 95% CI	95% LCI
DSA 21		95% UCI
DSA 22	Intensywność dawki iptakopanu: 95% CI	90,8%
DSA 23		100,0%
DSA 24	Koszt podawania i monitorowania: $\pm 100\%$	-100% (0 PLN)
DSA 25		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 26	% z przeładowaniem żelazem: $\pm 100\%$	-100% (brak)
DSA 27		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 28	Koszt leczenia przeładowania żelazem: $\pm 100\%$	-100% (0 PLN)
DSA 29		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 30	Opcjonalny wariant oceny kosztu leczenia przeładowania żelazem	Wariant 1 kosztu terapii chelatującej
DSA 31		Wariant 2 kosztu terapii chelatującej
DSA 32	Częstość zużycia zasobów medycznych opieki standardowej: $\pm 100\%$	-100% (brak)
DSA 33		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 34	Koszt zasobów medycznych opieki standardowej: $\pm 100\%$	-100% (0 PLN)
DSA 35		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 36	% pacjentów z BTH: 95% CI	95% LCI
DSA 37		95% UCI
DSA 38	Koszt leczenia BTH: $\pm 100\%$	-100% (0 PLN)
DSA 39		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 40	Okres występowania BTH: 95% CI	95% LCI
DSA 41		95% UCI
DSA 42	Zmiana użyteczności przy BTH: 95% CI	95% LCI
DSA 43		95% UCI
DSA 44	Perspektywa wspólna (uwzględniono koszt antybiotyku z perspektywy pacjenta – jedyną kategorię kosztu świadczeniobiorcy zidentyfikowaną)	

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przy parametrach, dla których nie zidentyfikowano zakresu zmienności (np. kosztów jednostkowych dla których nie zidentyfikowano opcjonalnych wartości) przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości podstawowej; 95% CI dla tych wartości określa zakres zmienności na poziomie około $\pm 50\%$ wartości podstawowej. Dodatkowo testowano te parametry w zakresie $\pm 100\%$ wartości podstawowej w celu zbadania ich wpływu na wnioski.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp

dyskontowych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w modelach analiz ekonomicznych).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 15. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło	
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analiz			Wytyczne AOTMiT [1]	
Próg opłacalności	190 380 PLN za dodatkowy QALY			Wytyczne AOTMiT [1]	
Ceny wnioskowanej technologii	[REDACTED]			Wnioskodawca	
Sposób finansowania	Osobna grupa limitowa, bezpłatne, limit na poziomie ceny hurtowej brutto każdej prezentacji			Ustawa o refundacji	
Dawkowanie leków	Iptakopan: 200 mg dwa razy na dobę, 99% przyjętych dawek			Założenie, [43], APPLY-PNH i APPOINT-PNH, [56], [57]	
	Ekulizumab:				
	600 mg co tydzień w trakcie pierwszych 4 tygodni z dawką 900 mg w 5. tygodniu (tylko I linia) oraz: 900 mg co 14 dni u 69,6% pacjentów; 1200 mg co 14 dni u 26,1% pacjentów (po 12 tygodniach I linii lub od początku wśród pacjentów z anemią); 1500 mg co 14 dni u 4,3% pacjentów (po 12 tygodniach I linii lub od początku wśród pacjentów z anemią) 900 mg co 11 dni u 0% pacjentów (po 12 tygodniach I linii lub od początku wśród pacjentów z anemią).				
	Rawulizumab:				
		≥40 kg do <60 kg	≥60 kg do <100 kg		≥100 kg
	Dawka początkowa co 14 dni (tylko I linia)	[REDACTED]			
Dawka podtrzymująca, standardowa (co 8 tygodni)	[REDACTED]				
Dawka podtrzymująca, zintensyfikowana (co 6 tygodni) u [REDACTED] po 12 tygodniach I linii lub od początku wśród pacjentów z anemią	[REDACTED]				
	Pegcetakoplan: 1080 mg dwa razy w tygodniu u wszystkich pacjentów oraz etap stosowania inhibitora C5 przez pierwszy miesiąc (tylko I linia)				

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)		Źródło
Dyskontynuacja leczenia	Iptakopan, pegcetakoplan, kontynuacja leczenia rawulizumabem (anemia): 1,79% rocznie z przejściem do leczenia ekulizumabem Rawulizumab (I linia), ekulizumab (I linia): 30% stanów z anemią lub koniecznością przetoczeń po 24 tygodniach przechodzi do leczenia pegcetakoplanem		Założenie, [43], APPLY-PNH i APPOINT-PNH
Charakterystyki populacji docelowej			Badanie APPLY-PNH i APPOINT-PN, założenia, AWA [53]
Perspektywa ekonomiczna	Płatnika publicznego = wspólna (brak istotnych kategorii kosztu istotnego z perspektywy pacjenta)		Wytyczne HTA [1], minimalne wymagania [3], AWA [53]
Horyzont czasowy	Dożywotni (50 lat) z 28-dniowym cyklem		Założenia, AWA [53]
Macierz przejść między stanami			Badania APPLY-PNH, APPAX i APPOINT-PNH, [69], założenia, AK [41]

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
Ryzyko przełomu hemolitycznego (BTH)	W trakcie 48 tygodni:			[43]
		I linia leczenia	Anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5	
	Iptakopan	5%	11%	
	Ekulizumab	21%	67%	
	Rawulizumab	8%	67%	
	Pegcetakoplan	Nie dotyczy	13%	
Ryzyko przeładowania żelazem	14,5% pacjentów stosujących iptakopan, 22,9% pacjentów stosujących inhibitor C5 Leczenie: terapia chelatująca (inhibitor C5) lub flebotomia (iptakopan lub pegcetakoplan)			APPLY-PNH, założenia, AWA [53]
Ryzyko zgonu	Na poziomie osób z populacji generalnej Polski			GUS [46], AWA [53]
Wagi użyteczności		Iptakopan, pegcetakoplan	Ekulizumab, rawulizumab	APPLY-PNH i APPOINT-PNH
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”			
	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”			
	„Wymagane transfuzje”			
Zmiana wag użyteczności	Brak wpływu drobi podawania i częstotliwości podawania Przełomowa hemoliza: -0,11 przez 14 dni Terapia chelatująca: brak wpływu Wiek pacjenta: zgodnie ze zmianą wagi osób z populacji generalnej Polski (dane intra- i ekstrapolowane)			[43], [47], AWA [52], AWA [53], [78], [79]
Koszt podawania/wydawania leku w programie B.96	Koszt kwalifikacji i wymaganych zabiegów przed rozpoczęciem nowe leczenia: 1 402,02 PLN Lek dożylny: 720,59 PLN na podanie Lek doustny / Lek podskórny: 183,87 PLN/cykl			AWA [52], AWA [53], założenia, [60]
Koszt monitorowania leczenia w programie	Iptakopan, Ekulizumab, pegcetakoplan, rawulizumab (1 rok): 6 941,10 PLN/rok Rawulizumab (2+ rok): 2 823,70 PLN/rok			Założenia, [61]
Efektywny koszt leków w programie B.96.	Rawulizumab: 48,53 PLN/mg Ekulizumab: 43,85 PLN/mg			[37], [49], [70], [71], [72]

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło
	Pegcetakoplan: 18 379,76 PLN za 1080 mg z redukcją: 83,5% (2 pierwsze cykle) i 5,6% (kolejne cykle)	
Koszt leczenia przeładowania żelazem	Terapia chelatująca: 3 348,68 PLN na cykl Flebotomia: 365,20 PLN	Założenia, [38], [39], badanie APPLY-PNH, [63]
Koszt przetoczeń	1 189,39 PLN/cykl	Założenia, AWA [53], [67], [68]
Koszt przełomowej hemolizy	4 854,84 PLN	Założenia, AWA [53], [58], [62], [64]
Koszt dodatkowej opieki medycznej	Konsultacje z lekarzem i badania krwi: 252,00 PLN na cykl w przypadku przetoczeń krwi oraz 18,90 PLN na cykl w przypadku braku przetoczeń krwi Antybiotykoterapia: 2,09 PLN/d (1 mln j.m. dwa razy na dobę)	Model oryginalny [43], założenia, AWA [53], [37], [71]

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skrószycie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego FABHALTA® w leczeniu pacjentów z PNH, w horyzoncie trwania życia pacjenta (50 lat) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 50 lat).

		Pacjenci rozpoczynający I linię leczenia			Pacjenci z anemią w trakcie leczenia C5i			
		Iptakopan	Ekulizumab	Rawulizumab	Iptakopan	Ekulizumab (kont.)	Rawulizumab (kont.)	Pegcetakoplan
Lata życia	-	20,0	20,0	20,0	18,1	18,1	18,1	18,1
Lata życia bez transfuzji i anemii	-	15,5	12,6	12,6	14,1	1,2	1,2	13,7
Lata życia skorygowane o jakość, QALY	w grupie	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31
	różnica	-	1,25	1,26	-	2,00	2,00	0,02
Koszt leków z programu B.96.	Bez RSS							
	z RSS							
w tym koszt porównywanych leków	Bez RSS							
	z RSS							
Koszt podawania, monitorowania i kwalifikacji								
Koszt opieki standardowej								
Koszt zdarzeń niepożądanych, w tym BTH								
Sumaryczny koszt	Bez RSS							
	z RSS							
Różnica w koszcie	Bez RSS							
	z RSS							
Inkrementalna korzyść monetarna netto, INMB	Bez RSS							
	z RSS							
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, ICUR [PLN/QALY]	Bez RSS	-	5 915 698	6 092 334	-	4 370 197	4 602 283	59 191 577
	z RSS							
Progowy koszt opakowania (z VAT i marżą hurtową)	Bez RSS							
	z RSS							
Progowa cena zbytu netto	Bez RSS							

		Pacjenci rozpoczynający I linię leczenia			Pacjenci z anemią w trakcie leczenia C5i			
		Iptakopan	Ekulizumab	Rawulizumab	Iptakopan	Ekulizumab (kont.)	Rawulizumab (kont.)	Pegcetakoplan
	z RSS							

Przeprowadzone modelowanie wykazało, że stosowanie iptakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią wiąże się z dodatkowymi efektami klinicznymi względem stosowania inhibitorów C5 oraz nieznacznie wyższymi efektami klinicznymi względem stosowania pegcetakoplanu.

Zastosowanie iptakopanu w miejsce ekulizumabu lub rawulizumabu wiązało się z uzyskaniem dodatkowych następującej liczby lat życia bez anemii i konieczności przetoczeń: 2,9 w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie I linii oraz 12,9 w przypadku pacjentów z anemią w trakcie stosowania inhibitora C5. Zastosowanie iptakopanu w miejsce pegcetakoplanu wiązało się z uzyskaniem 0,4 roku życia bez anemii i konieczności przetoczeń krwi.

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego FABHALTA® w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią rozpoczynających leczenie I linii w horyzoncie trwania życia (50 lat) jest:

- związane ze taką samą liczbą lat życia względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem ekulizumabu i rawulizumabu o odpowiednio: 1,25 roku oraz 1,26 roku;
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

W wariantcie bez RSS inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie około 6 mln PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość. [REDACTED]

Inkrementalny współczynniki kosztów-użyteczności dla porównania z rawulizumabem był niższy od progu opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy QALY).

W analizie [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ustalono, że stosowanie produktu leczniczego FABHALTA® w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których występuje reszkowa niedokrwistość hemolityczna w trakcie leczenia inhibitorem C5 w horyzoncie trwania życia (50 lat) jest:

- związane ze taką samą liczbą lat życia względem kontynuacji stosowania inhibitorów C5 lub pegcetakoplanu;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem ekulizumabu, rawulizumabu i pegcetakoplanu o odpowiednio: 2 lata, 2 lata oraz 0,02 roku;
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED].

W wariantcie bez RSS inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności względem ekulizumabu, rawulizumabu oraz pegcetakoplanu określono na poziomie odpowiednio: 4,4 mln, 4,6 mln i 59,2 mln PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość. [REDACTED]

W analizie [REDACTED]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

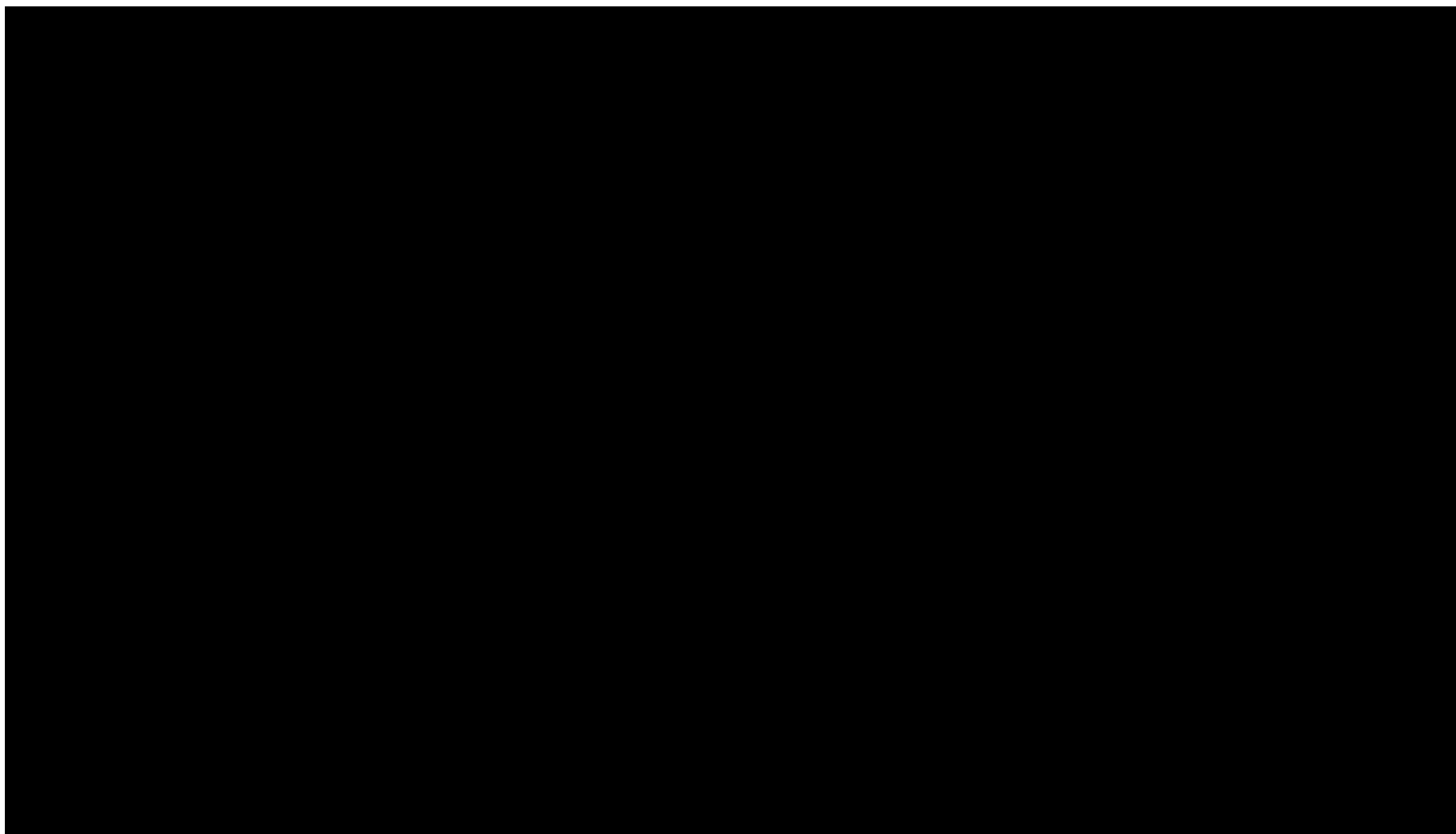
4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

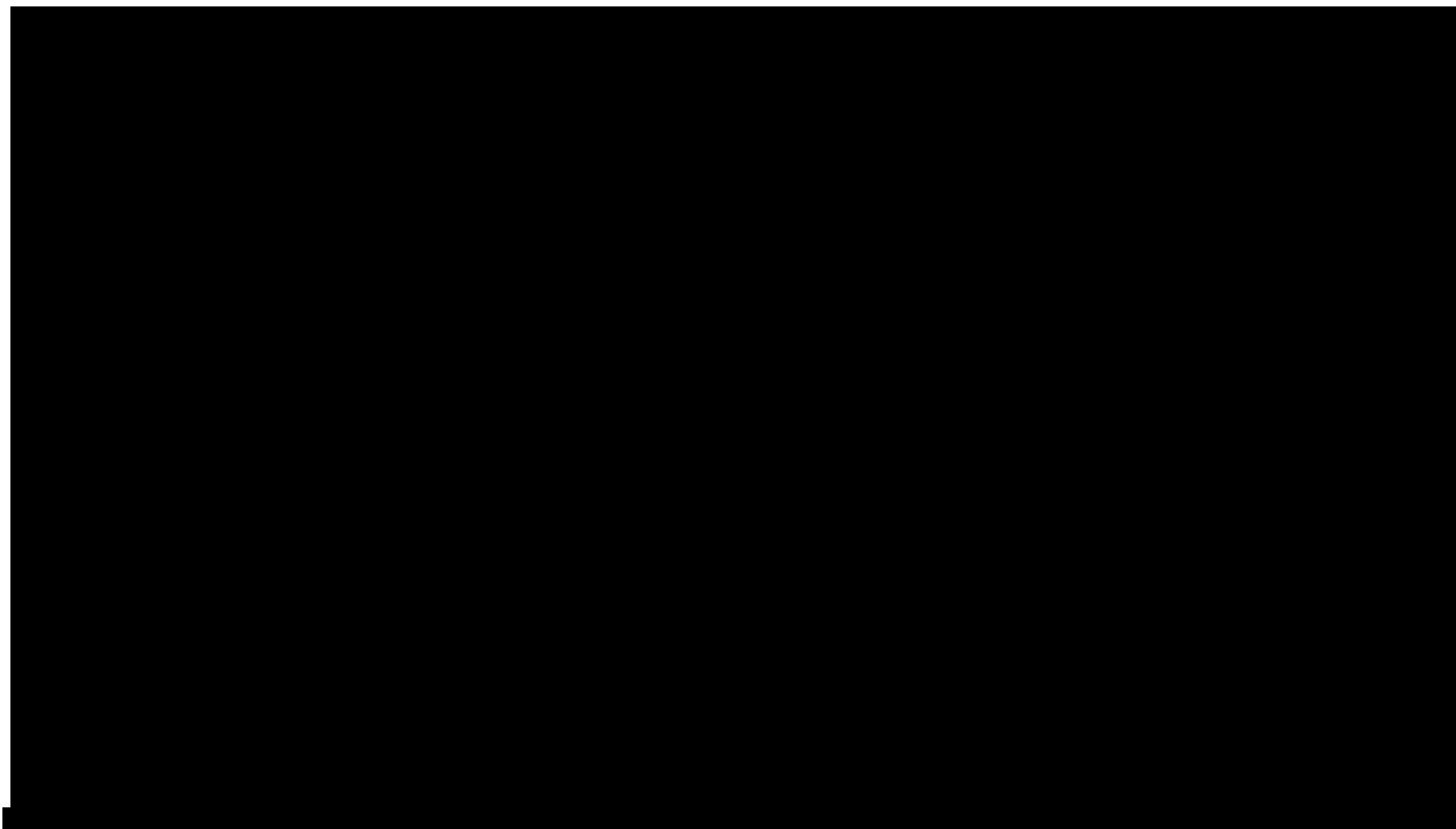
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA_CUA” i „SA_CUA_plot” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

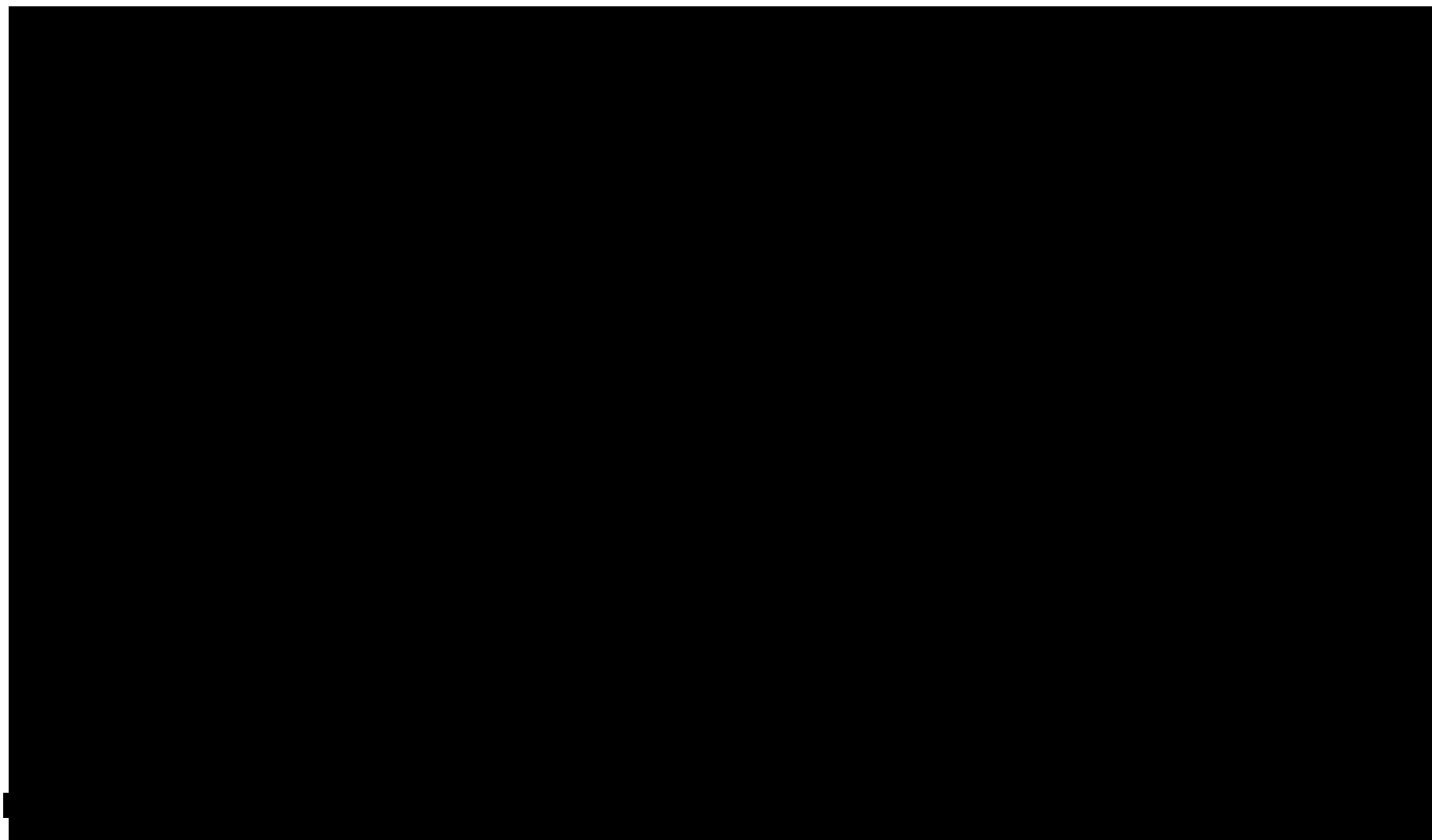
Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (vs kontynuacja inhibitorem C5) przedstawiono poniżej.

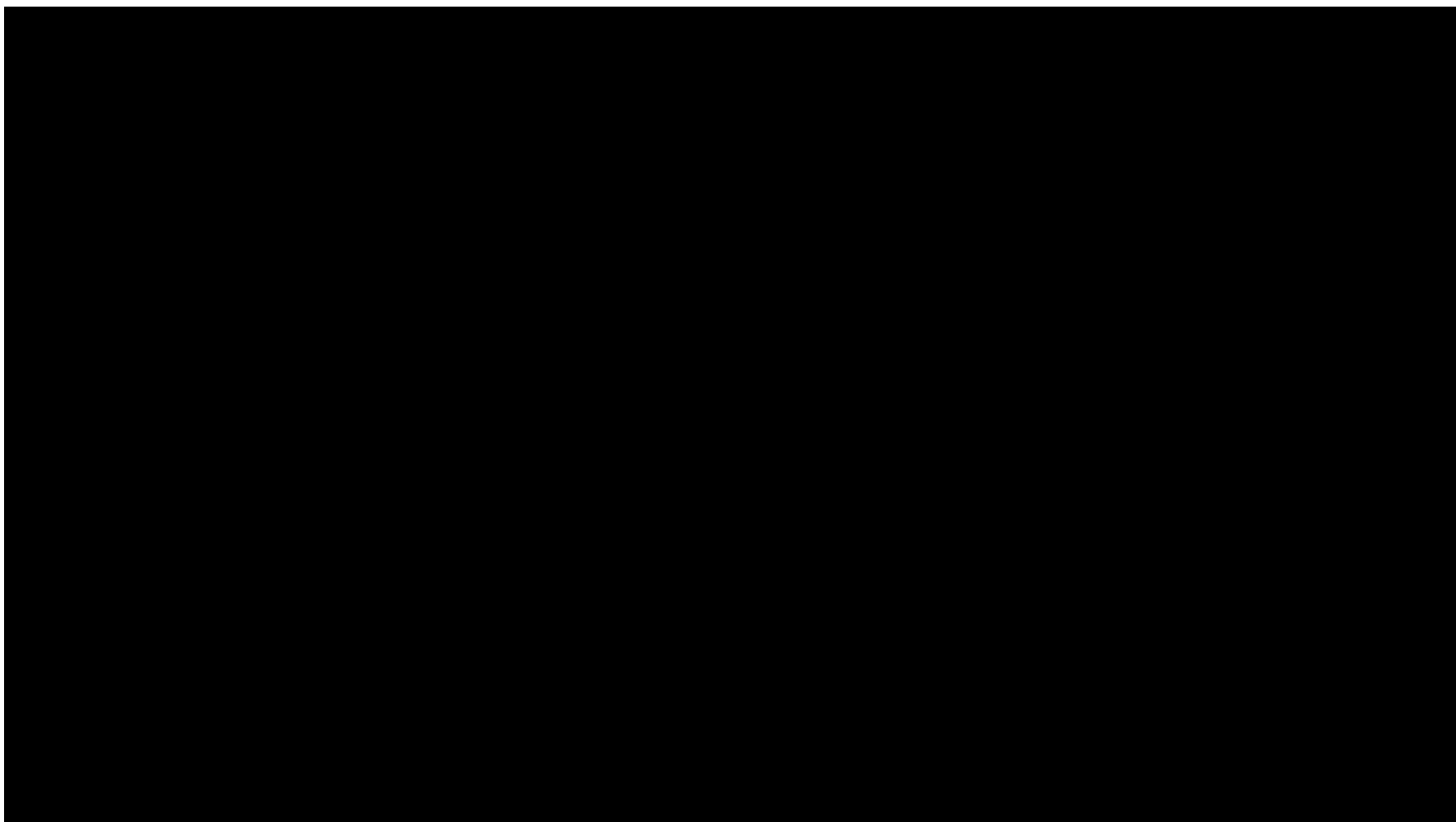
Przerywaną, czerwoną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (ICUR=190 380 PLN/QALY).







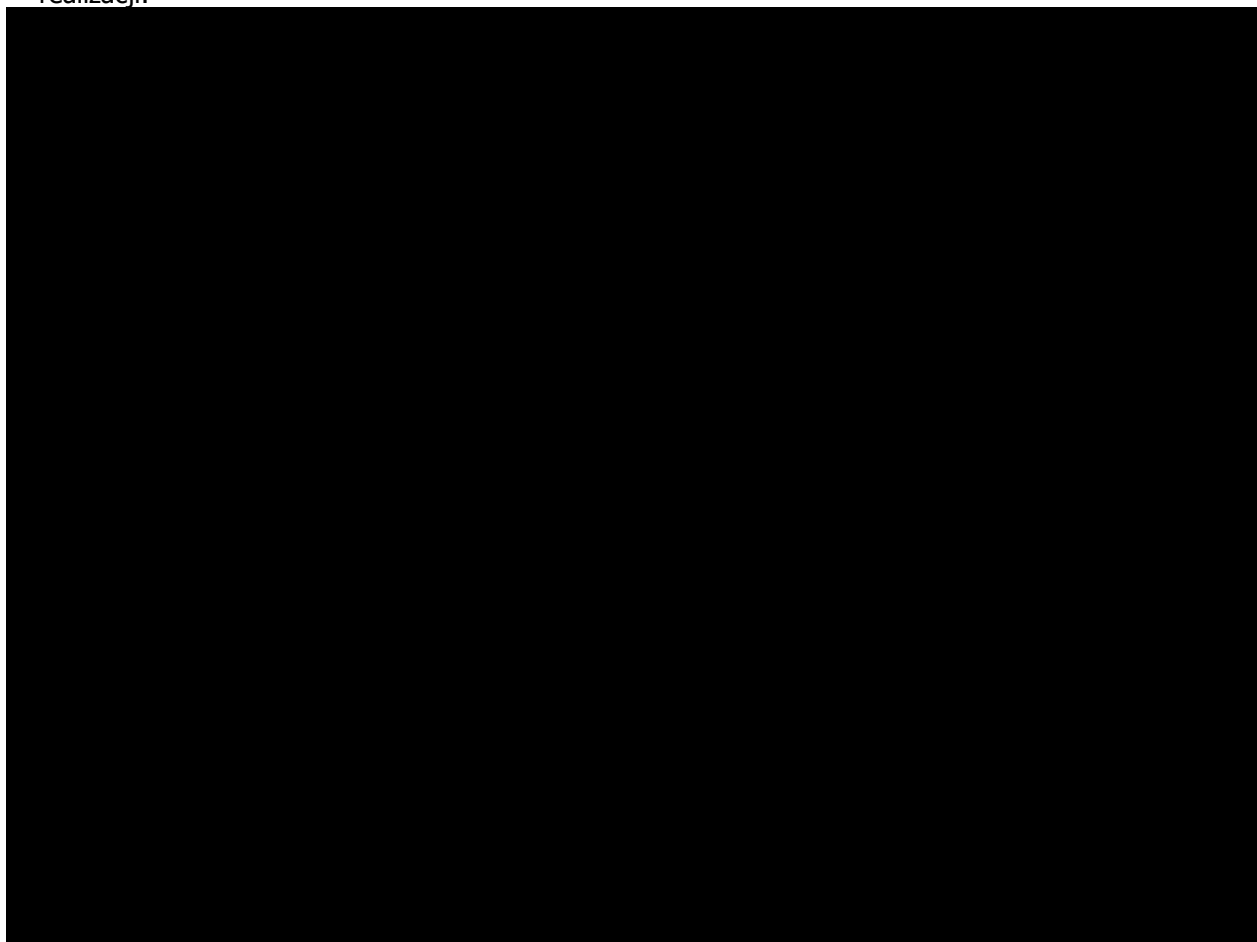




W ramach analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność ww. wniosków. Najczęstsze zmiany wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano w przypadku porównania z rawulizumabem (wyniki bliskie progu opłacalności w analizie podstawowej).

Przeprowadzono 48 scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości. W przypadku wariantu bez RSS zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie w przypadku jednego scenariusza dla porównania z pegcetakoplanem. W przypadku uwzględnienia dolnej granicy 95% przedziału ufności dla wskaźnika intensywności dawki iptakopanu (około 91% przyjętych dawek) stosowanie wnioskowanej technologii było opłacalne względem pegcetakoplanu również w wariancie bez RSS.

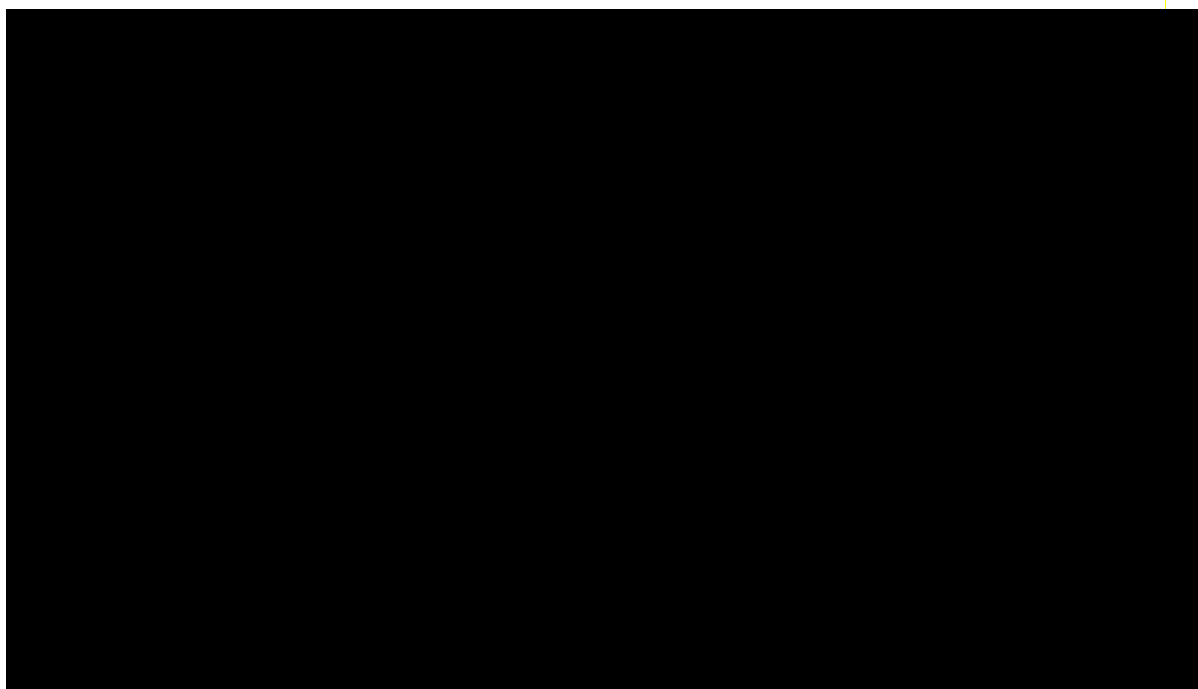
W wariancie z RSS zmianę wniosku względem analizy podstawowej zaobserwowano w przypadku realizacji:



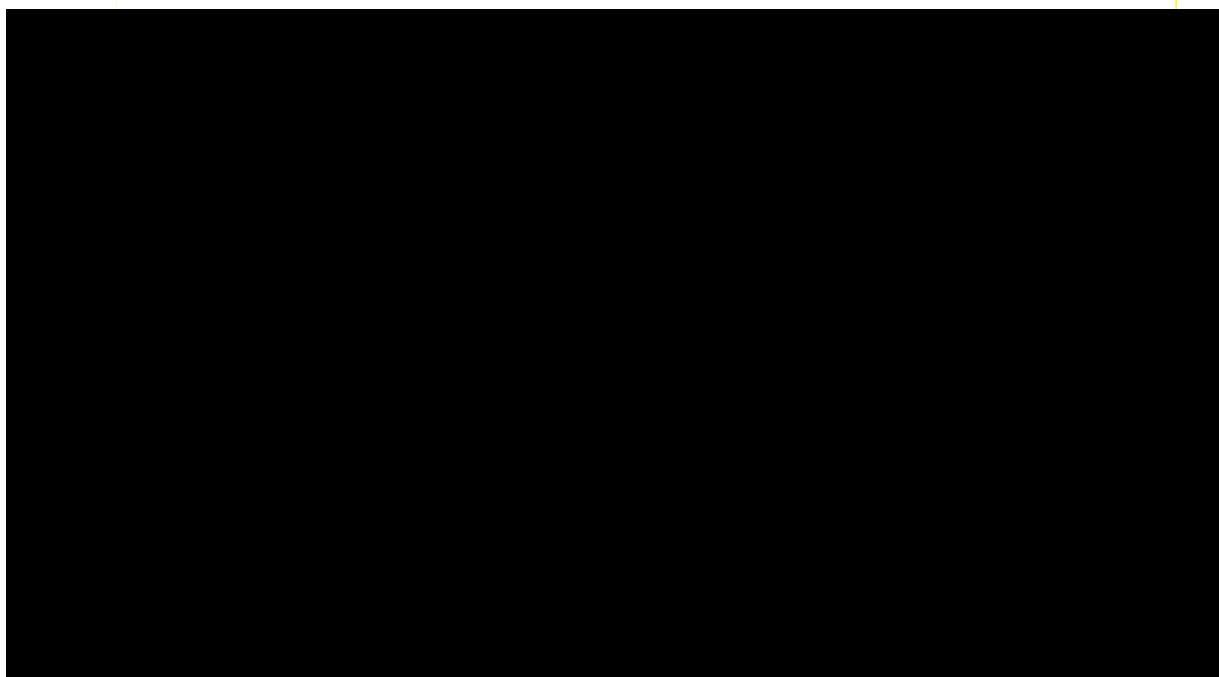
Wykazano, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności miały założenia dotyczące: dyskontynuacji porównywanych schematów leczenia I linii, wskaźnika intensyfikacji dawki iptakopanu, wag użyteczności stanów wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5, wysokości stóp dyskontowych oraz długości horyzontu czasowego.

4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

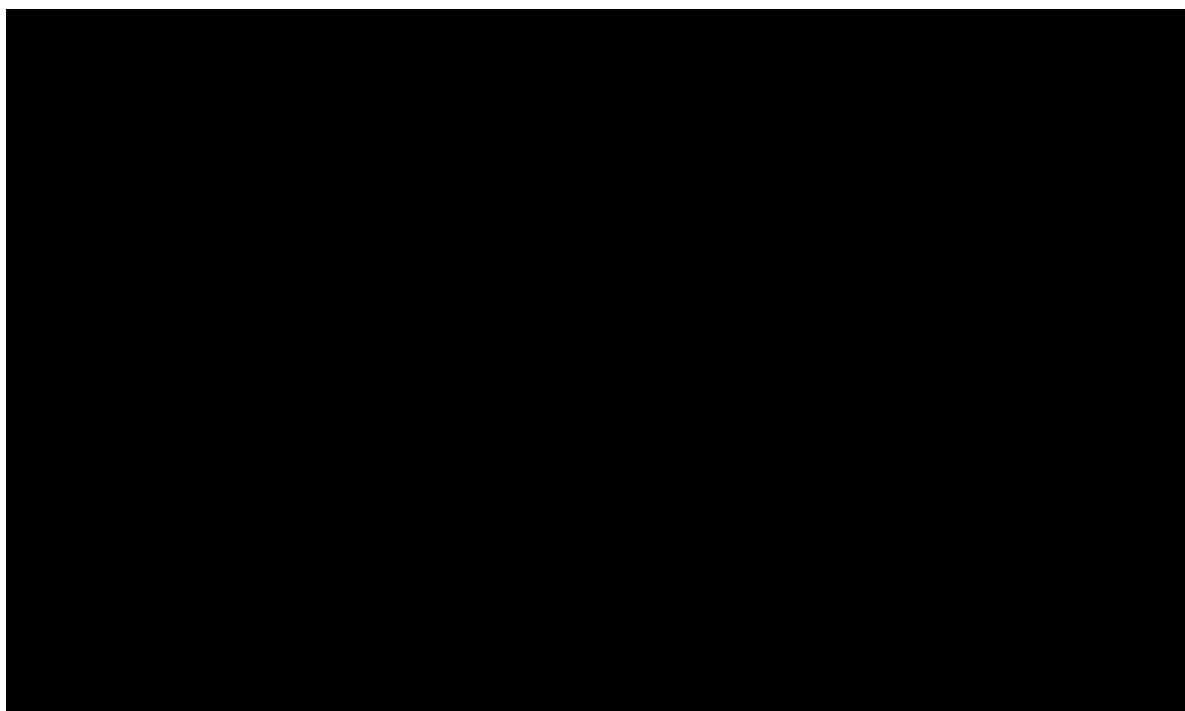
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.



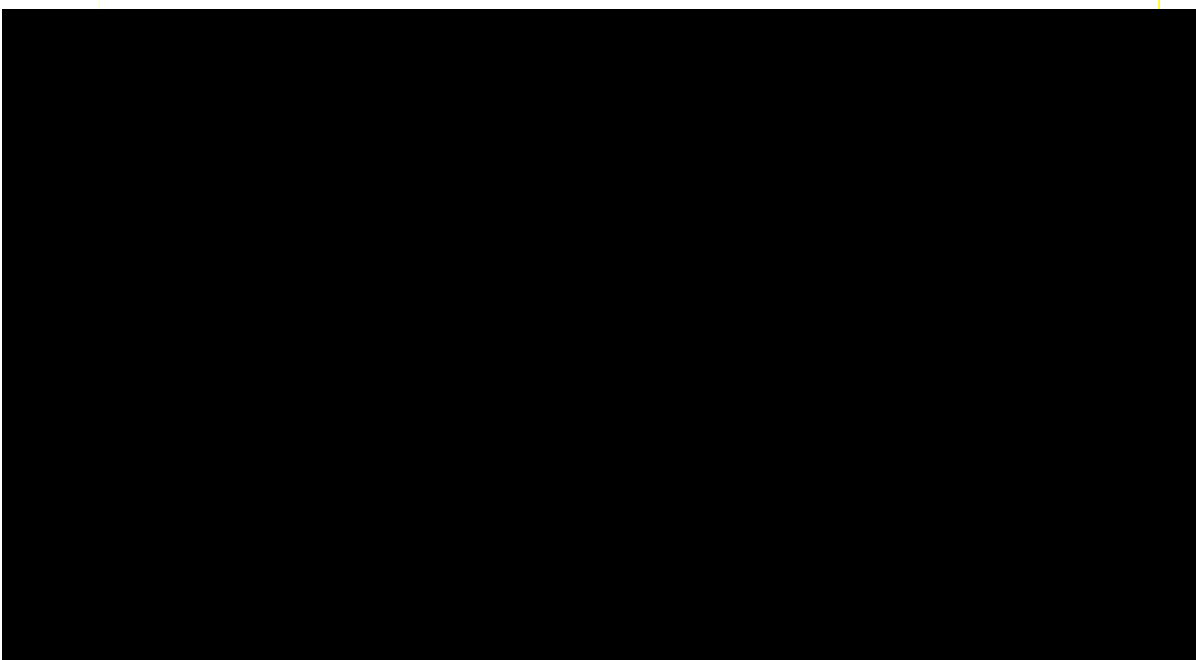
[Redacted line of text]



[Redacted line of text]



[Redacted text line]



[Redacted text line]

Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		Średnia	95% LCI	95% UCI
Wariant z RSS				
QALY	FABHALTA (I linia)	15,22	7,01	19,02
	Ekulizumab (I linia)	13,98	6,23	18,07
	Ultomiris (I linia)	14,03	6,23	18,06
	Fabhalt (anemia)	13,31	3,85	19,02
	Ekulizumab (anemia)	11,24	3,17	16,31
	Ultomiris (anemia)	11,24	3,24	16,21
	Aspavelli (anemia)	13,29	3,86	18,97
	Różnica vs Ekulizumab (I linia)	1,24	0,20	2,78
	Różnica vs Ultomiris (I linia)	1,19	0,22	2,74
	Różnica vs Ekulizumab (anemia)	2,07	0,64	3,20
	Różnica vs Ultomiris (anemia)	2,07	0,65	3,34
	Różnica vs Aspavelli (anemia)	0,02	-0,16	0,20
Koszt całkowity (PLN)				
ICUR (PLN/QALYG)				
Cena progowa				
QALY				
Koszt całkowity (PLN)				

	Średnia	95% LCI	95% UCI
ICUR (PLN/QALYG)			
Cena progowa			

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo zdarzenia, że wnioskowana technologia jest bardziej skuteczna od komparatora wyniosło: prawie 100% w przypadku porównania z inhibitorami C5 oraz około 60% w przypadku porównania z pegcetakoplanem.



W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zaliczono ograniczoną dostępność dowodów naukowych najwyższej wiarygodności dotyczących porównania wnioskowanej technologii z głównymi komparatorami (inhibitorami C5 w I linii leczenia oraz pegcetakoplanem wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia inhibitorem C5). Niemniej jednak ze względu na charakter analizowanego schorzenia oraz niewielkie liczebności populacji nie należy się spodziewać wiarygodnego, prospektywnego badania porównującego te interwencje.

Do ograniczeń analizy zakwalifikowano również: brak długookresowych badań potwierdzających długoterminową skuteczność wnioskowanej technologii w okresie stosowania powyżej 1 roku; ograniczoną liczbę danych dotyczących pacjentów z PNH umożliwiających wiarygodne modelowanie (wagi użyteczności pacjentów z PNH z Polski, koszt analizowanych stanów klinicznych w warunkach polskich), co związane jest przede wszystkim z charakterem analizowanego schorzenia będącego rzadką chorobą.

Pomimo faktu, że ww. ograniczenia dotyczą wszystkich analiz ekonomicznych dla leków sierocych, obecność ww. ograniczeń przyczyniła się do uwzględnienia szeregu konserwatywnych założeń (potencjalnie obniżających wartość kliniczną i ekonomiczną wnioskowanej technologii), w tym m.in.:

- przyjęcie takich samych wag użyteczności dla wnioskowanej technologii i komparatora z uwagi na brak możliwości jednoznacznego potwierdzenia przewagi iptakopanu nad pegcetakoplanem pod względem jakości życia pacjentów (przede wszystkim w zakresie aspektu wygody podawania leku);
- pominięcie możliwości intensyfikacji dawkowania pegcetakoplanu (dodatkowa dawka leku w tygodniu [53]) z uwagi na brak szczegółowych informacji na temat zakresu występowania tego zjawiska w praktyce;
- przyjęcia takiego samego zużycia inhibitora C5 w grupie komparatora dodatkowego wśród pacjentów z anemią w trakcie leczenia C5 w całym horyzoncie czasowym analizy (w praktyce klinicznej wśród pacjentów z niedokrwistością w trakcie leczenia inhibitorem C5 następować będą kolejne próby intensyfikacji dawkowania inhibitora C5; aspekt ten nie został w pełni uchwycony w trakcie krótkotrwałej fazy randomizacji badania APPLY-PNH i nie mógł być uchwycony z przyczyn etycznych – w przypadku potwierdzenia dodatkowego efektu klinicznego iptakopanu nie byłoby etyczne kontynuowanie leczenia pacjentów z grupy placebo);
- przyjęcie stałego w całym horyzoncie czasowym odsetka pacjentów wymagających terapii chelatującej żelazo w przypadku przeładowaniem żelazem w grupie komparatora (w praktyce spodziewane jest zwiększanie tego ryzyka w miarę przedłużającej się terapii przetoczeniami);

- pominięcia potencjalnego (korzystnego) wpływu wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji;
- przyjęcie takich samych lub podobnych prawdopodobieństw występowania niektórych zdarzeń klinicznych dla wszystkich interwencji (np. przełomu hemolitycznego, przeładowania żelazem) z uwagi na: niską liczbę tych zdarzeń w badaniach klinicznych APPLY-PNH i PEGASUS lub brak dokładanych danych dla komparatora.

Powyższe aspekty pozwoliły zminimalizować wpływ ograniczeń analizy na jej wnioski. Co więcej wykazano m.in., że wnioski z analizy podstawowej przeprowadzanej w dożywotnim horyzoncie czasowym są w większości takie same jak dla rocznego horyzontu czasowego.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 2 badania dotyczące oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii [43], [84].

Pierwsze badanie odnosiło się do wyników analizy z uwzględnieniem modelu oryginalnego przeprowadzonej w warunkach brytyjskich [43]. Wyniki [43] były zbliżone do wyników i wniosków z niniejszej analizy, przy czym zwrócono uwagę na potencjalny wpływ odrębnych założeń kosztowych oraz specyficznych dla Polski wartości parametrów (ryzyko zgonu, wpływ wieku na wagi użyteczności).

Drugie badanie ekonomiczne raportowano pod postacią plakatu konferencyjnego. Badanie [84] opierało się wyłącznie na opublikowanych danych z badania APLLY-PNH. W ramach analizy [84] wykazano, że stosowanie iptakopanu w miejsce kontynuacji stosowania inhibitorów C5 wiąże się z uzyskaniem 2,1 lat życia skorygowanych o jakość, przy niższym koszcie z perspektywy społecznej. W badaniu [84] uwzględniono koszt iptakopanu na arbitralnym poziomie (brak danych kosztowych iptakopanu [84]).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku z Polski) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) w ramach programu lekowego.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego i przedstawione w [43]). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania iptakopanu w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią [41].

Niniejsza analiza ekonomiczna wykazała,

[REDACTED]
[REDACTED] (190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego FABHALTA® (iptakopan pod postacią kapsułek o mocy 200 mg) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią będzie [REDACTED]

Wnioskowana technologia [REDACTED]
[REDACTED] stosowanie pegcetakoplanu w leczeniu pacjentów z anemią w trakcie stosowania inhibitora C5 oraz stosowanie ekulizumabu w leczeniu I linii. Stosowanie wnioskowanej technologii zamiast ekulizumabu w leczeniu I linii dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności równym [REDACTED] za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość [REDACTED]

W przypadku porównania z komparatorem dodatkowym – kontynuacją stosowania samego inhibitora C5 (ekulizumabu lub rawulizumabu) w leczeniu pacjentów z anemią w trakcie stosowania inhibitora C5 wykazano, że wnioskowana technologia jest [REDACTED]. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym wyniósł około [REDACTED] za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość. Należy jednak podkreślić, że uwzględniono schemat leczenia, który teoretycznie może być stosowany w analizowanym wskazaniu, ale ze względu na objęcie refundacją pegcetakoplanu w 2023 roku we wnioskowanym wskazaniu z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie wykorzystywany w praktyce klinicznej w momencie podejmowania decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii i z tej przyczyny nie będzie w istotnym stopniu zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Udostępnienie pacjentom z analizowanej populacji kolejnej opcji terapeutycznej w ramach programu lekowego B.96 pozwoli lekarzowi lepiej dostosować terapię do indywidualnych potrzeb zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji oraz pozwoli zmniejszyć obciążenie finansowe świadczeniodawcy i płatnika publicznego poprzez zastosowanie doustnego leczenia związanego z: mniejszym obciążeniem pacjentów, poprawą jakości życia pacjentów oraz mniejszym obciążeniem personelu medycznego względem aktualnie refundowanych leków.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: wrzesień 2024).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] ISPOR. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) statement. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2024).
- [34] Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(24):7526. Published 2022 Dec 19. doi:10.3390/jcm11247526
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2024).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: wrzesień 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, wrzesień 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2024 roku.
- [42] Yu H, Duan S, Wang P, Fu R, Lv Z, Yu Y, Miao P, Shi J, Zhuang N, Hu H, Yuan N, Che S. Health-related quality of life and influencing factors of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in China. *Orphanet J Rare Dis.* 2024 May 3;19(1):186. doi: 10.1186/s13023-024-03178-x. PMID: 38702811; PMCID: PMC11067208.
- [43] NICE. Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [ID6176]. committee-papers (nice.org.uk). <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11132/documents/committee-papers>.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2023 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>
- [47] Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943.
- [48] NFZ. Statystyki. 2024. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Wyniki przetargu. https://usk-wroc.logintrade.net/zapytania_email,156962,84ee37a792997ba87f5dc1043926c485.html
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics.* 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna (AWA) do zlecenia nr 97/2022 (rawulizumab). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/097/AWA/2022%2010%2026%20OT%20AWA%20Ultomiris%20PNH%20BIP_REOPTR.pdf
- [53] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna (AWA) do zlecenia nr 145/2022 (pegcetacoplan). https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/145/AWA/2023%2003%2022%20OT%20AWA%20Aspaveli%20MZ%207690%20BIP%20REOPTR.pdf
- [54] Raport refundacyjny z dnia 07.08.2024 za okres sty – maj 2024. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8658.html>.
- [55] Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjan JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de la Tour R. Pegcetacoplan versus

- Ecilizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PEGASUS). *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMoa2029073. PMID: 33730455.
- [56] Charakterystyki produktów leczniczych z programu B.96.:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Ultomiris>;
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/soliris>;
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aspaveli>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego FABHALTA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/FABHALTA>
- [58] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAiT (ts). Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 37/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2024 r. www.nfz.gov.pl.
- [59] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik Nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. www.nfz.gov.pl.
- [60] Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe (1k). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2024 r. www.nfz.gov.pl.
- [61] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych (1l). Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2024 r. www.nfz.gov.pl.
- [62] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. www.nfz.gov.pl.
- [63] Katalog produktów odrębnych. Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. www.nfz.gov.pl.
- [64] Katalog produktów do sumowania. Załącznik Nr 3 do zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. www.nfz.gov.pl
- [65] NICE. Single Technology Appraisal: Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [ID3746]. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778>
- [66] de Latour RP, Szer J, Weitz IC, et al. Pegcetacoplan versus ecilizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(9):e648-e659.
- [67] (CADTH) CaDaTiH. CADTH Reimbursement Recommendation: Pegcetacoplan (Empaveli) 2023. <https://www.cadth.ca/pegcetacoplan>
- [68] NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11006527501>
- [69] Hakimi Z, Wilson K, McAughey E, Pochopien M, Wojciechowski P, Toumi M, Knight C, Sarda SP, Patel N, Wiseman C, de Castro NP, Nazir J, Kelly RJ. The cost-effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting. *J Comp Eff Res*. 2022 Jul 7:0. doi: 10.2217/ce-2022-0076. Epub ahead of print. PMID: 35796199.
- [70] NFZ. DGL. Komunikat z dnia 30.07.2024 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2024 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8653.html>
- [71] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 01.03.2024 za okres sty – gru 2023. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8565.html>
- [72] Uchwała Nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zaradzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>
- [73] Wojciechowski P, Wdowiak M, Hakimi Z, Wilson K, Fishman J, Nazir J, Toumi M. Mapping the EORTC QLQ-C30 onto the EQ-5D-5L index for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in France. *J Comp Eff Res*. 2023 May;12(5):e220178. doi: 10.57264/ce-2022-0178. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37052120; PMCID: PMC10402747.
- [74] Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Myren KJ, Sierra JR, Anokhina K, et al. PRO32 Preference Weights For Quality-Adjusted Life-Years Estimation For Treatments Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria In Five Countries. *IES. Value in Health*. 2020 May 1;23:S334. https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2020/alpn010-dce-ispor-us-20-poster-draft-5-final-29-jun-20-pdf.pdf?sfvrsn=aaf536ca_0
- [75] Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Myren KJ, Sierra JR, Anokhina K, et al. Preference Weights For Quality-Adjusted Life-Years Estimation For Treatments Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria In The United Kingdom. *Value in Health*. 2019 Nov 1;22:S902. https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/lloyd-et-al-ispor-europe-poster-psy911-oct--19-pdf.pdf?sfvrsn=d6c3f488_0
- [76] Griffin M, Kelly R, Deeren D, et al. Intensive Pegcetacoplan Dosing in the Management of Acute Hemolysis As Part of the 307 Open-Label Extension Study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):2937-2939
- [77] Griffin M, Muus P, Munir T, et al. Experience of compassionate use pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2023;141(1):116-120
- [78] O'Connell T, Buessing M, Johnson S, Tu L, Thomas SK, Tomazos I. Cost-Utility Analysis of Ravulizumab Compared with Ecilizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(9):981-994

- [79] Cherry MG, Greenhalgh J, Osipenko L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2012;16(43):1-129
- [80] Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technology Assessment* 2014;18:1-224.
- [81] Risitano AM, Marotta S, Ricci P i wsp. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019; 10:1157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587878/pdf/fimmu-10-01157.pdf>, wrzesień 2024
- [82] Gerber GF, Brodsky RA. Pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2022; 139(23):3361-3365. <https://ashpublications.org/blood/article/139/23/3361/484521/Pegcetacoplan-for-paroxysmal-nocturnal>, wrzesień 2024
- [83] Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *New Engl J Med.* 2022; 387(2):160-166.
- [84] Ito S., Chetlapalli K., Potnis K.C., Richmond R., Wang D., Lee A.I., Goshua G. Setting Cost-Effective Price Thresholds before FDA Approval: Cost-Effectiveness of Iptacopan Monotherapy Versus Standard-of-Care Anti-C5 Therapy in Transfusion-Dependent, Treatment-Experienced Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States. *Blood* 2023 142 Supplement 1 (5042-)..
- [85] Brodsky R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R, Benz Jr. E, Heslop H, Weitz J, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 7th ed.: Elsevier Churchill Livingstone; 2018:419-427.
- [86] Lee JW, Brodsky RA, Nishimura JI i wsp. The role of the alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and emerging treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022; 15(7):851-861.
- [87] Cheng WY, Fishman J, Yenikomshian M, Mahendran M, Kunzweiler C, Vu JD, Duh MS. Dosing Patterns of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Ravulizumab in the United States: A Retrospective Claims-Based Analysis. *Adv Ther.* 2024 Jan;41(1):413-430. doi: 10.1007/s12325-023-02725-5. Epub 2023 Nov 24. PMID: 37999832; PMCID: PMC10796480.
- [88] Cheng WY, Sarda SP, Mody-Patel N, Krishnan S, Yenikomshian M, Kunzweiler C, Vu JD, Cheung HC, Duh MS. Real-World Eculizumab Dosing Patterns Among Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in a US Population. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2022 May 3;14:357-369. doi: 10.2147/CEOR.S346816. PMID: 35535299; PMCID: PMC9078865.
- [89] Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, Ueda Y, de Castro CM, Di Bona E, Fu R, Zhang L, Griffin M, Langemeijer SMC, Panse J, Schrezenmeier H, Barcellini W, Mauad VAQ, Schafhausen P, Tavitian S, Beggiato E, Chew LP, Gaya A, Huang WH, Jang JH, Kitawaki T, Kutlar A, Notaro R, Pullarkat V, Schubert J, Terriou L, Uchiyama M, Wong Lee Lee L, Yap ES, Sicre de Fontbrune F, Marano L, Alashkar F, Gandhi S, Trikha R, Yang C, Liu H, Kelly RJ, Höchsmann B, Kerloeguen C, Banerjee P, Levitch R, Kumar R, Wang Z, Thorburn C, Maitra S, Li S, Verles A, Dahlke M, Risitano AM. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024 Mar 14;390(11):994-1008. doi: 10.1056/NEJMoa2308695. PMID: 38477987.
- [90] Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M et al. (2022) The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol* 101 (2): 251-263.
- [91] Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M, Matos JE, Costantino H et al. (2022) The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors: clinical outcomes and medical encounters from the patient perspective. *Hematology* 27 (1): 1140-1151
- [92] Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, Usuki K, Kulagin A et al. (2022) Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol* 109 (3): 205-214.
- [93] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ et al. (2011) Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 117 (25): 6786-6792
- [94] Hernandez Alava M, Pudney S, Wailoo A (2023) Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *Pharmacoeconomics* 41 (2): 199-207.
- [95] Dolan P (1997) Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 35 (11): 1095-1108
- [96] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, wrzesień 2024 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Dawkowanie rawulizumabu.	18
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.	19
Tabela 3. Macierze prawdopodobieństw przejść między stanami.	32
Tabela 4. Ryzyko BTH w trakcie 48-tygodniowej terapii wg ekspertów NICE [43] na podstawie dostępnych danych z badań dla poszczególnych interwencji.	33
Tabela 5. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.	34
Tabela 6. Istotność wpływu poszczególnych zmiennych na wagi użyteczności (EQ-5D, anemia <10,5 mg/dl).	38
Tabela 7. Wagi użyteczności uwzględnione w opracowaniu.	39
Tabela 8. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].	41
Tabela 9. Koszt punktu produktów rozliczeniowych.	45
Tabela 10. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	45
Tabela 11. Uwzględnione koszty jednostkowy leków.	54
Tabela 12. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego FABHALTA® (56 kapsułek po 200 mg).	55
Tabela 13. Koszt przełomu hemolitycznego.	58
Tabela 14. Scenariusze analizy wrażliwości.	59
Tabela 15. Parametry i założenia analizy podstawowej.	62
Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 50 lat).	68
Tabela 17. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	80
Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 22.08.2024).	95
Tabela 19. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	101
Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 22.08.2024).	102
Tabela 21. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 1.	106
Tabela 22. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 2.	108
Tabela 23. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 3.	110
Tabela 24. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	114

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat modelu.	29
Rysunek 2. Zależność wagi użyteczności od wieku osoby z populacji generalnej Polski. Na podstawie danych z badania [47]. ...	41
Rysunek 3. Diagram tornado. I linia leczenia. Vs ekulizumab.	72
Rysunek 4. Diagram tornado. I linia leczenia. Vs rawulizumab.	73
Rysunek 5. Diagram tornado. Anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5. Vs ekulizumab.	74
Rysunek 6. Diagram tornado. Anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5. Vs rawulizumab.	75
Rysunek 7. Diagram tornado. Anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5. Vs pegcetakoplan.	76
Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. I linia leczenia. Z RSS.	78
Rysunek 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5. Z RSS.	78
Rysunek 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. I linia leczenia. Bez RSS.	79
Rysunek 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Anemia w trakcie leczenia inhibitorem C5. Bez RSS.	79
Rysunek 12. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).	97
Rysunek 13. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	105

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu ekonomicznego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [42] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z PNH – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów z PNH.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów z PNH poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów z PNH, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z PNH,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (np. założenie o przyjęciu wag użyteczności odmiennych stanów klinicznych lub dotyczących odmiennych populacji chorych).

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności;
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosek dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu);
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych);
- niestandardowe oceny jakości życia;
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia;
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: [REDACTED]), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [REDACTED] przeszukiwania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

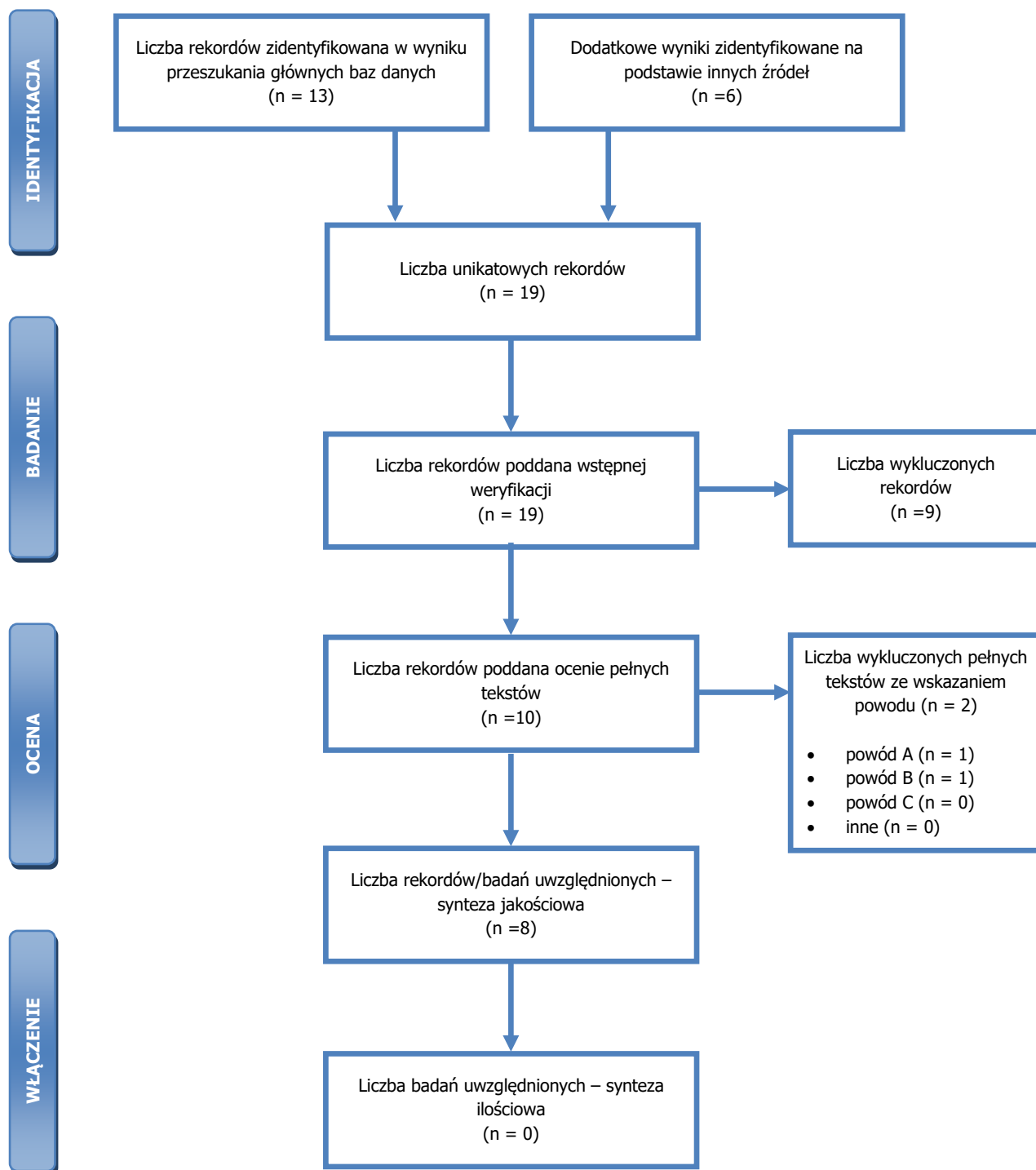
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 22.08.2024).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE
#1	Populacja <i>PubMed: "hemoglobinuria, paroxysmal"[Mesh] OR ((hemoglobinuria[tiab] OR haemoglobinuria[tiab]) AND paroxysmal[tiab] AND nocturnal[tiab])</i> <i>Embase: 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR ((hemoglobinuria: ab,ti OR haemoglobinuria: ab,ti) AND paroxysmal:ab,ti AND nocturnal:ab,ti)</i>	4 817	7 623
#2	Interwencja <i>iptacopan OR FABHALTA OR pegcetacoplan OR aspaveli OR empaveli OR eculizumab OR ravulizumab</i>	3 092	11 116
#3	Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	3 016 153	1 215 012
#4	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	187 832	14 786
#5	Wynik przeszukania PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	10	3
Suma rekordów		13	
Liczba unikatowych rekordów:		13	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie: a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44], NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażen z zapytania #1;</i>		6	
		Dostarczone z modelem źródło danych dotyczących wag użyteczności z APPOINT-PNH i APPLY-PNH 3 źródła danych dotyczących wag użyteczności (EQ-5D) z badania PEGASUS [53], [68], [69]	

Kwerendy		Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE
b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*; c) przeszukania Główniej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2024, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA		2 publikacje raportujące wyniki badania określające preferencje społeczne niektórych stanów zdrowia pacjentów z PNH (metoda DCE, ang. <i>discrete choice experiment</i>) w celu określenia redukcji użyteczności wynikającej z tych stanów [74], [75]	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		19	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		19	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		10	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	0	
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	1 DOI: 10.24926/iip.v12i4.4390	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	1 DOI: 10.1007/s11136-020-02727-8	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	0 DOI:	
	inne:	0 DOI:	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		8 rekordów 1 źródło: badanie APPOINT-PNH i badanie APPLY-PNH 4 źródła: badanie PEGASUS: [53], [68], [69], [73] 2 źródła: badanie preferencji populacji generalnej [74], [75] 1 źródło: badanie z praktyki w Chinach [42]	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów (podano najważniejszy).



Rysunek 12. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: Cochrane Library, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), Centre for Reviews and Dissemination (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), NIHR Health Technology Assessment programme (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), The Cost-Effectiveness Analysis Registry, CEAR [44], Pharmacoeconomics Open (link.springer.com/journal/41669), Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology (www.pharmacoeconomics.ru), Journal of Health Policy & Outcomes Research (www.jhpor.com), Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways, The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; Polska Bibliografia Lekarska), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Kanada, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, Haute Autorité de Santé (HAS), Francja, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Niemcy, Scottish Medicines Consortium (SMC), Szkocja, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Walia, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Szwecja, Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), Belgia, National Center for Pharmacoeconomics (NCPE), Irlandia, State Institute for Drug Control (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania iptakopanu w leczeniu PNH (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania iptakopanu w leczeniu PNH,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej (brak PNH),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak wnioskowanej technologii),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne badań raportujących wyniki zdrowotne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce MESH w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń MESH (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń MESH oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukiwaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego

opracowania: [REDACTED]), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [REDACTED] przeszukiwania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

Tabela 19. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	(((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ((("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp]))) NOT (((((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab]) OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))	Łącznie	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

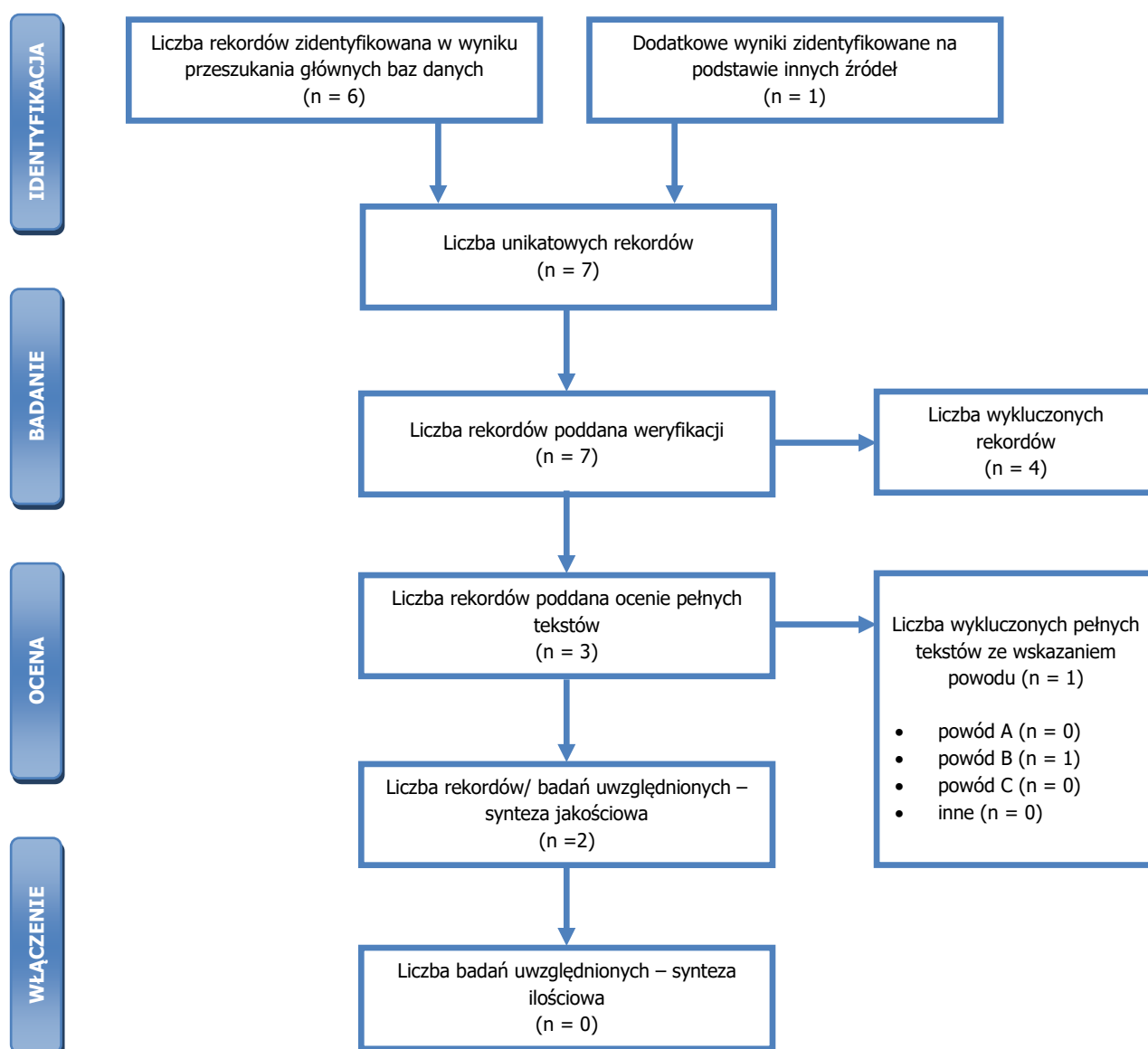
Tabela 20. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 22.08.2024).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>iptacopan OR FABHALTA</i>	0	39	218

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp])) EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 187 729	1 609 108
#3	Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	0	1	5
Suma rekordów		6		
Liczba unikatowych rekordów:		6		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Dodatkowe źródła informacji*:	1 NICE Inne: https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/iptacopan/ https://www.ncpe.ie/iptacopan-FABHALTA-hta-id-24023/ https://www.cda-amc.ca/iptacopan https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/iptacopan-FABHALTA-full-smc2676/		
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:	7		
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:	7		
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):	3		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	1		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0 DOI:		
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):	1 DOI: 10.1111/ijlh.14281,		
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):	0 DOI:		
	• inne:	0 DOI:		
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:	2 [43], [84]		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 13. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania dotyczące oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii [43], [84].

12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 21. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 1.

Nr	Koszt FABHALTA				QALY							Różnica w QALY, FABHALTA vs:				
	z RSS (I linia)	z RSS (anemia)	bez RSS (I linia)	bez RSS (anemia)	Fabhalt (I linia)	Ekulizumab (I linia)	Ultomiris (I linia)	Fabhalt (anemia)	Ekulizumab (anemia)	Ultomiris (anemia)	Aspavelli (anemia)	Ekulizumab (I linia)	Ultomiris (I linia)	Ekulizumab (anemia)	Ultomiris (anemia)	Aspavelli (anemia)
					16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
					0,85	0,75	0,75	0,85	0,72	0,72	0,85	0,11	0,11	0,14	0,14	0,00
					16,07	14,82	14,80	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
					28,05	26,15	26,13	23,23	20,16	20,16	23,20	1,90	1,92	3,07	3,07	0,03
					10,68	9,76	9,75	9,96	8,52	8,52	9,94	0,92	0,92	1,44	1,44	0,01
					16,03	14,78	14,77	14,34	12,34	12,34	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
					16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
					16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
					16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
					19,43	18,05	18,03	19,17	16,66	16,66	19,14	1,39	1,40	2,51	2,51	0,03
					7,11	6,43	6,43	3,90	3,29	3,29	3,89	0,68	0,69	0,60	0,60	0,01
					16,62	14,32	14,31	14,80	12,33	12,33	14,77	2,30	2,31	2,47	2,47	0,03
					16,03	14,79	14,77	14,33	12,33	12,33	14,31	1,24	1,25	2,00	2,00	0,02
					15,98	14,68	14,67	14,25	12,33	12,33	14,21	1,30	1,31	1,91	1,91	0,04
					16,03	14,78	14,77	14,33	12,33	12,33	14,33	1,25	1,26	2,00	2,00	0,00
					16,18	15,89	15,88	14,43	13,06	13,06	14,40	0,29	0,30	1,37	1,37	0,03
					15,30	13,97	13,96	13,68	11,85	11,85	13,66	1,33	1,35	1,82	1,82	0,02
					14,40	14,11	14,10	12,85	11,50	11,50	12,82	0,29	0,30	1,35	1,35	0,03
					16,03	14,57	14,56	14,33	12,33	12,33	14,31	1,46	1,47	2,00	2,00	0,02
					16,03	15,01	15,00	14,33	12,33	12,33	14,31	1,01	1,02	2,00	2,00	0,02

	15,73	13,52	13,51	14,07	11,63	11,63	14,05	2,21	2,22	2,44	2,44	0,02
	16,31	15,86	15,85	14,57	12,98	12,98	14,55	0,45	0,46	1,59	1,59	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,02	14,77	14,76	14,32	12,32	12,32	14,30	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,77	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02
	16,01	14,77	14,76	14,31	12,28	12,28	14,29	1,25	1,25	2,03	2,03	0,02
	16,04	14,79	14,77	14,34	12,37	12,37	14,32	1,25	1,27	1,97	1,97	0,02
	16,02	14,77	14,76	14,31	12,29	12,29	14,29	1,25	1,25	2,03	2,03	0,02
	16,04	14,79	14,77	14,34	12,37	12,37	14,32	1,25	1,27	1,96	1,96	0,02
	16,03	14,78	14,76	14,33	12,33	12,33	14,31	1,25	1,26	2,00	2,00	0,02

Tabela 22. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości. Część 2.

Nr	Koszt całkowity									Różnica w koszcie (PLN); z RSS					Różnica w koszcie (PLN); bez RSS				
	Koszt FABHALT A z RSS (I linia)	Koszt FABHALT A z RSS (anemia)	Koszt FABHALT A bez RSS (I linia)	Koszt FABHALT A bez RSS (anemia)	Ekulizumab (I linia)	Ultomiris (I linia)	Ekulizumab (anemia)	Ultomiris (anemia)	Aspavelli (anemia)	Ekulizumab (I linia)	Ultomiris (I linia)	Ekulizumab (anemia)	Ultomiris (anemia)	Aspavelli (anemia)	Ekulizumab (I linia)	Ultomiris (I linia)	Ekulizumab (anemia)	Ultomiris (anemia)	Aspavelli (anemia)
1																			
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
9																			
10																			
11																			
12																			
13																			
14																			
15																			
16																			
17																			
18																			
19																			
20																			
21																			
22																			
23																			
24																			
25																			
26																			
27																			
28																			
29																			
30																			
31																			
32																			
33																			
34																			
35																			
36																			
37																			
38																			
39																			
40																			
41																			
42																			
43																			
44																			
45																			
46																			
47																			
48																			
49																			
50																			
51																			
52																			
53																			
54																			
55																			
56																			
57																			
58																			
59																			
60																			
61																			
62																			
63																			
64																			
65																			
66																			
67																			
68																			
69																			
70																			
71																			
72																			
73																			
74																			
75																			
76																			
77																			
78																			
79																			
80																			
81																			
82																			
83																			
84																			
85																			
86																			
87																			
88																			
89																			
90																			
91																			
92																			
93																			
94																			
95																			
96																			
97																			
98																			
99																			
100																			



[illegible]

[illegible]

12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 24. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Sierpień/wrzesień 2024
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 lip 2024
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje: sierpień 2024
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 16	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 16	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?	TAK	Tabela 16; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?	TAK	Tabela 16; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?	TAK	Tabela 16; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 15.	-
pkt 6	wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 15.	-
pkt 7	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem	TAK	Tabela 16; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?	TAK	Tabela 16; Por. rozdział 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?	TAK	Rozdział 3.9.	-
	brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER, jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR, jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?	TAK	Tabela 19., Tabela 20	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	TAK	Tabela 18.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 4 ust. 3 pkt 4	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??	TAK	Rysunek 13.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	TAK	Rysunek 12.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?			
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła, z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności	TAK	Rozdział 2.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	danych dołączono do raportu jako załączniki?			
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.